

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Edición española

ISSN: 1889-7347



Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. Volumen 35. Número 2. Año 2023.

En este número:

ORIGINALES

Expresión de los factores de transcripción sensibles a la hipoxia, de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo a nivel muscular en tres modelos clínicos de hipoxemia.

Predictores de muerte en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

Utilidad en la práctica clínica de la determinación de eosinófilos en el esputo inducido del paciente con asma grave.

REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA

Asma y bronquiectasias: relaciones peligrosas.

NOTAS CLÍNICAS

Lipoma intratorácico. Manejo expectante. A propósito de un caso.

Enfermedades minoritarias: Síndrome de BIRT- HOGG-DUBÉ.

Efectividad de reslizumab en agnc eosinofílica con poliposis nasal asociada.

CURSO MIR

Estadificación mediastínica quirúrgica en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

CARTA AL DIRECTOR

Neumomediastino espontáneo orden en el caos.



Director de la Revista

Eduardo Márquez Martín (Sevilla-España)

Editor Jefe

Roberto del Pozo Rivas (Huelva-España)

Editores Adjuntos

Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba-España)

David Fole Vázquez (Almería-España)

Editores Asociados

Bernardino Alcázar Navarrete (Granada-España)

Antonio Anzueto (San Antonio, Texas -USA)

Esther Barreiro Portela (Barcelona-España)

Pierre-Regis Burgel (Paris-Francia)

Bartolome Celli (Boston, MA-USA)

Joanna Chorostowska-Wynimko (Varsovia-Polonia)

Raul Godoy Mayoral (Albacete-España)

Luis Jara Palomares (Sevilla-España)

José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla-España)

Antonio Martín Ucar (Coventry-Reino Unido)

Juan Fernando Masa Jiménez (Cáceres-España)

Marc Miravittles Fernández (Barcelona-España)

Alicia Padilla Galo (Marbella-España)

Felipe Villar Álvarez (Madrid-España)

Aurelio L. Wangüemert Pérez (Canarias-España)

Gustavo Zaber (Buenos Aires-Argentina)

Comité Editorial

Aurelio Arnedillo Muñoz (Cádiz-España)

Ricardo Arrabal Sánchez (Málaga-España)

Rut Ayerbe García (Huelva-España)

Candelaria Caballero Eraso (Sevilla-España)

Carmen Calero Acuña (Sevilla-España)

José Calvo Bonachera (Almería-España)

Adolfo Domenech del Río (Málaga-España)

Dionisio Espinosa Jiménez (Cádiz-España)

Nuria Feu Collado (Córdoba-España)

German García de Vinuesa Calvo (Mérida-España)

Bernabé Jurado Gámez (Córdoba-España)

Gerardo Pérez Chica (Jaén-España)

Consejo Editorial

Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla-España)

Virginia Almadana Pacheco (Sevilla-España)

María del Sol Arenas de Larriva (Córdoba-España)

Manuel Arenas Gordillo (Sevilla-España)

Emilia Barrot Cortes (Sevilla-España)

Ana Isabel Blanco Orozco (Sevilla-España)

Alberto Beitztegui Sillero (Sevilla-España)

Carmen Carmona Bernal (Sevilla-España)

Laura Carrasco Hernández (Sevilla-España)

Francisco Casas Maldonado (Granada-España)

Luis Fdo. Cassini Gómez de Cádiz (Granada-España)

M.ª del Pilar Cejudo Ramos (Sevilla-España)

Manuel Cepero Valdés (La Habana-Cuba)

Pilar Cordero Montero (Badajoz-España)

Jaime Corral Peñafiel (Cáceres-España)

Francisco Javier Cosano Povedano (Córdoba-España)

Antonio Cueto Ladrón de Guevara (Granada-España)

Daniel del Castillo Otero (Cádiz-España)

José Luis de la Cruz Ríos (Málaga-España)

Carlos Disdier Vicente (Cáceres-España)

Teresa Elías Hernández (Sevilla-España)

Victor M. Encinas Tobajas (Sevilla-España)

Luis Manuel Entrenas Costa (Córdoba-España)

Javier Fernández de Córdoba Gamero (Huelva-España)

José Fernández Guerra (Málaga-España)

Enrique García Martínez (Granada-España)

Rafael García Montesinos (Málaga-España)

Cayo J. García Polo (Cádiz-España)

Marcos García Rueda (Málaga-España)

Arturo Gómez González (México)

Lourdes Gómez Izquierdo (Sevilla-España)

Jesús Grávalos Guzmán (Huelva-España)

Jacinto Hernández Borge (Badajoz-España)

Fernando Hernández Utrera (Huelva-España)

Pilar Íñigo Naranjo (Badajoz-España)

Rafael Jiménez Merchán (Sevilla-España)

Rafael Lama Martínez (Córdoba-España)

Antonio León Jiménez (Cádiz-España)

Francisco Marín Sánchez (Málaga-España)

Francisca Lourdes Márquez Pérez (Badajoz-España)

Juan Fco. Medina Gallardo (Sevilla-España)

Teodoro Montemayor Rubio (Sevilla-España)

Antonio Pereira Vega (Huelva-España)

Antonio M. Pérez Fernández (Badajoz-España)

Francisco Ortega Ruiz (Sevilla-España)

Remedios Otero Candelera (Sevilla-España)

Andrés Palomar Lever (México)

Elvira Pérez Escolano (Jerez de la Frontera-España)

Esther Quintana Gallego (Sevilla-España)

Florencio Quero Valenzuela (Granada-España)

Juan Antonio Riesco Miranda (Cáceres-España)

Ignacio Rodríguez Blanco (Badajoz-España)

Francisco Rodríguez Panadero (Sevilla-España)

José A. Rodríguez Portal (Sevilla-España)

Mª Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla-España)

Ana Dolores Romero Ortiz (Granada-España)

Pedro José Romero Palacios (Granada-España)

Beatriz Romero Romero (Sevilla-España)

Fernando Romero Valero (Cádiz-España)

José Antonio Ruiz Navarrete (Viena-Austria)

Ángel Salvatierra Velázquez (Córdoba-España)

Mª Ángeles Sánchez Armengol (Sevilla-España)

Julio Sánchez de Cos Escuín (Cáceres-España)

Francisco Santos Luna (Córdoba-España)

Dolores Sebastián Gil (Málaga-España)

Agustín Sojo González (Cáceres-España)

J. Gregorio Soto Campos (Cádiz-España)

José M. Vaquero Barrios (Córdoba-España)

Rosa Vázquez Oliva (Huelva-España)

Rosario Ysamat Marfá (Córdoba-España)

JUNTA DIRECTIVA DE NEUMOSUR

Presidente: Eduardo Márquez Martín

Vicepresidente: Borja Valencia Azcona

Relaciones Institucionales: Aurelio Arnedillo Muñoz

Secretaría General: Esther de Benito Zorrero

Tesorero: José Domingo García Jiménez

Vocal por Cirugía de Tórax: Fernando Cózar Bernal

Vocal por Andalucía Occidental: Ángela Herrera Chilla

Vocal por Andalucía Oriental: Gonzalo Jiménez Gálvez

Vocal por Extremadura: Jesús Florentino Galán Jiménez

Vocal por Médicos Jóvenes: Belén Gómez Rodríguez

Redacción y administración

Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

Secretaría Técnica

C/ Virgen de la Cinta, 21

Edificio Presidente B-2, 11º C. 41011 Sevilla

Tel.: 954 28 27 37 – Fax: 954 27 60 80

e-mail: neumosur@neumosur.net

<https://www.rev-esp-patol-torac.com/>

© Copyright 2023 Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

Reservados todos los derechos

Diseño maquetación: Asociación Neumosur

Revista Española de Patología Torácica es el Órgano Oficial de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur.

Incluida en el Índice Médico Español.

Publicación trimestral, de difusión nacional, con cuatro números al año.

Foro que incluye artículos sobre ciencia básica y enfermedades médicas y quirúrgicas del tórax.

Revista Española de Patología Torácica se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Todos los artículos se someten a crítica, por dos revisores, antes de su aceptación para publicación.

La Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur no comparte necesariamente las opiniones vertidas en la revista.

Título clave: Rev Esp Patol Torac

Depósito Legal. S. 872-2009

ISSN: 1889-7347

Sumario:

Originales

- 125 Expresión de los factores de transcripción sensibles a la hipoxia, de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo a nivel muscular en tres modelos clínicos de hipoxemia.**

M.I. Asensio Cruz, C. Calero Acuña, V. Sánchez López, J.L. López Villalobos, F. Ortega Ruiz, A. Sánchez Armengol.

- 130 Predictores de muerte en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.**

L.A. Corona Martínez, I. González Morales, M.C. Frago Marchante.

- 137 Utilidad en la práctica clínica de la determinación de eosinófilos en el esputo inducido del paciente con asma grave.**

J.A. Delgado Torralbo, A.P. Gómez-Bastero Fernández, J.S. Gordillo Fuentes, V. Sánchez Margalet.

Revisión y puesta al día

- 145 Asma y bronquiectasias: relaciones peligrosas.**

A. Padilla Galo, M. Pérez Morales, B. Valencia Azcona, M. Rubio Moreno, C. Oliveira Fuster.

Notas clínicas

- 152 Lipoma intratorácico. Manejo expectante. A propósito de un caso.**

B. Sánchez Galindo.

- 155 Enfermedades minoritarias: Síndrome de BIRT- HOGG-DUBÉ.**

N. Calvente Vera, P. Barragán Reyes.

- 158 Efectividad de reslizumab en asma grave no controlada (AGNC) eosinofílica con poliposis nasal asociada.**

S. Rivera Gómez, J.G. Soto Campos, A. Del Cuvillo Bernal, M.P. Lobato de la Sierra, S. García Morales, F. Pérez Grimaldi.

Curso MIR

- 161 Estadificación mediastínica quirúrgica en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas.**

S. Monge Blanco, F.J. de la Cruz Lozano.

Carta al Director

- 167 Neumomediastino espontáneo: orden en el caos.**

S. Campbell-Silva.

**Volumen 35
número 2
junio, 2023**

Contents:

Originals

- 125 Expression of transcription factors sensitive to hypoxia, of the inflammatory response and of oxidative stress at the muscle level in three clinical models of hypoxemia.**

M.I. Asensio Cruz, C. Calero Acuña, V. Sánchez López, J.L. López Villalobos, F. Ortega Ruiz, A. Sánchez Armengol.

- 130 Predictors of death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia.**

L.A. Corona Martínez, I. González Morales, M.C. Frago Marchante.

- 137 Usefulness in clinical practice of the determination of eosinophils in the induced sputum of patients with severe asthma.**

J.A. Delgado Torralbo, A.P. Gómez-Bastero Fernández, J.S. Gordillo Fuentes, V. Sánchez Margalet.

Review and update

- 145 Asthma and bronchiectasis: dangerous relationships.**

A. Padilla Galo, M. Pérez Morales, B. Valencia Azcona, M. Rubio Moreno, C. Oliveira Fuster.

Clinical notes

- 152 intrathoracic lipoma. expectant management. About a case.**

B. Sánchez Galindo.

- 155 Rare diseases: BIRT-HOGG-DUBÉ syndrome.**

N. Calvente Vera, P. Barragán Reyes.

- 158 Effectiveness of reslizumab in severe eosinophilic uncontrolled asthma (NCAG) with associated nasal polyposis.**

S. Rivera Gómez, J.G. Soto Campos, A. Del Cuvillo Bernal, M.P. Lobato de la Sierra, S. García Morales, F. Pérez Grimaldi.

MIR course

- 161 Surgical mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma.**

S. Monge Blanco, F.J. de la Cruz Lozano.

Letter to the Director

- 167 Spontaneous pneumomediastinum: order in chaos.**

S. Campbell-Silva.

Volume 35
issue 2
june, 2023

RESÚMENES DE LOS ARTÍCULOS

EXPRESIÓN DE LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN SENSIBLES A LA HIPOXIA, DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y DEL ESTRÉS OXIDATIVO A NIVEL MUSCULAR EN TRES MODELOS CLÍNICOS DE HIPOXEMIA.

Estudio que compara la expresión de los marcadores inflamatorios, de estrés oxidativo y de adaptación a la hipoxia en pacientes varones con hipoxia crónica continua (EPOC), hipoxia crónica intermitente (AOS) y la combinación de ambas en biopsia muscular del cuádriceps.

Rev Esp Patol Torac 2023; 35 (2) 125 - 129

PREDICTORES DE MUERTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Estudio observacional que incluyó 1.809 pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad donde se reafirma el impacto pronóstico de una serie de factores relacionados con condicionantes del enfermo, con la propia enfermedad y con la intervención médica.

Rev Esp Patol Torac 2023; 32 (3) 130 - 136

UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE EOSINÓFILOS EN EL ESPUTO INDUCIDO DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE.

El presente estudio, pretende analizar la aplicabilidad de la determinación de eosinófilos en el esputo inducido en la práctica clínica, como biomarcador de control del asma. Se demostró especialmente útil en el paciente con asma grave en tratamiento con fármacos biológicos.

Rev Esp Patol Torac 2023; 35 (2) 137 - 144



EXPRESIÓN DE LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN SENSIBLES A LA HIPOXIA, DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y DEL ESTRÉS OXIDATIVO A NIVEL MUSCULAR EN TRES MODELOS CLÍNICOS DE HIPOXEMIA

M.I. Asensio Cruz, C. Calero Acuña, V. Sánchez López, J.L. López Villalobos, F. Ortega Ruiz, A. Sánchez Armengol.

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Spain b. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Artículo elaborado gracias a Beca Neumosur nº 8/2017.

RESUMEN

Objetivos: comparar la expresión de marcadores de respuesta a hipoxia, inflamatorios y de estrés oxidativo en biopsia muscular de grupos de pacientes con hipoxia crónica continua, crónica intermitente y ambas combinadas. Evaluar el estado de la musculatura periférica y compararla entre grupos.

Método: incluimos varones mayores de 18 años, diagnosticados de EPOC, Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) o AOS-EPOC, a los que se realizó biopsia muscular del cuádriceps. Los biomarcadores seleccionados para su estudio en músculo fueron factores de transcripción asociados a la hipoxia, como el factor inducible por hipoxia HIF-1, HIF-2 y el factor nuclear. También biomarcadores inflamatorios como factor de necrosis tumoral- α , interleukina 6 y 8, factor de crecimiento endotelial vascular y proteína de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), así como biomarcadores de estrés oxidativo, como superóxido dismutasa (SOD) y actividad catalasa. Además se realizó evaluación de la función muscular en los tres grupos.

Resultados: reclutamos 29 sujetos: 4 con EPOC, 12 con AOS y 13 EPOC-AOS. En el músculo, encontramos diferencias entre los grupos de estudio en VCAM-1 (casos de EPOC que expresan 2,1 veces más que AOS y 1,16 veces más que EPOC-AOS) y SOD (EPOC-AOS que expresan 3,48 veces más que EPOC, y AOS 3,02 veces más que EPOC).

Conclusiones: la expresión de biomarcadores estudiados es de intensidad similar en los tres grupos de pacientes referidos, con pocas excepciones. La fuerza muscular periférica y el porcentaje de masa libre de grasa es significativamente menor en los pacientes con EPOC que en los pacientes con AOS.

Palabras clave: EPOC, AOS, hipoxia, respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, músculo.

EXPRESSION OF TRANSCRIPTION FACTORS SENSITIVE TO HYPOXIA, OF THE INFLAMMATORY RESPONSE AND OF OXIDATIVE STRESS AT THE MUSCLE LEVEL IN THREE CLINICAL MODELS OF HYPOXEMIA

ABSTRACT

Objectives: to compare the expression of markers of response to hypoxia, inflammation, and oxidative stress in muscle biopsy from groups of patients with continuous chronic hypoxia, intermittent chronic hypoxia, and both combined. Evaluate the state of the peripheral musculature and compare it between groups.

Method: we included men older than 18 years, diagnosed with COPD, Obstructive Sleep Apnea (OSA) or OSA-COPD, who underwent quadriceps muscle biopsy. The biomarkers selected for study in muscle were transcription factors associated with hypoxia, such as the hypoxia-inducible factor HIF-1, HIF-2, and nuclear factor. Also inflammatory biomarkers such as tumor necrosis factor- α , interleukin 6 and 8, vascular endothelial growth factor and vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1), as well as oxidative stress biomarkers such as superoxide dismutase (SOD) and catalase activity. In addition, evaluation of muscle function was performed in the three groups.

Results: we recruited 29 subjects: 4 with COPD, 12 with OSA, and 13 COPD-OSA. In muscle, we found differences between the study groups in VCAM-1 (COPD cases expressing 2.1 times more than OSA and 1.16 times more than COPD-OSA) and SOD (COPD-OSA expressing 3.48 times more than OSA). times more than COPD, and OSA 3.02 times more than COPD).

Conclusions: the expression of biomarkers studied is of similar intensity in the three groups of referred patients, with few exceptions. Peripheral muscle strength and the percentage of fat-free mass is significantly lower in patients with COPD than in patients with OSA.

Keywords: COPD, OSA, hypoxia, inflammatory response, oxidative stress, muscle.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) con afectación funcional moderada y severa suelen sufrir una insuficiencia respiratoria con hipoxemias crónicas mantenidas que se han relacionado con acentuación de la sintomatología, así como complicaciones como hipertensión pulmonar y mayor mortalidad¹.

Por otro lado, la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) se caracteriza por somnolencia y trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que conduce a episodios repetidos de obstrucción de la misma durante el sueño, provocando descensos de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂). Por tanto, constituye un ejemplo paradigmático de hipoxemias transitorias².

Recibido: 08.05.2022 Aceptado: 28.06.2022

Dra. María Isabel Asensio Cruz.
miacruz06@hotmail.com

Parece claro que los pacientes con síndrome overlap (EPOC-AOS) tienen un peor pronóstico que los pacientes que padecen una sola de las dos enfermedades.

La capacidad de la hipoxia para promover adaptaciones persistentes es debida en gran parte a la capacidad de inducir cambios en la transcripción de genes. Esta respuesta se debe principalmente a los factores de transcripción sensibles a la hipoxia, conocidos como hipoxia-inducible factor 1 (HIF-1), hipoxia-inducible factor 2 (HIF-2) y nuclear factor-kappa B (NF-KB), todos interrelacionados entre sí³. La NF-KB juega un papel clave en la respuesta inflamatoria y en la respuesta inmune innata regulando la expresión de citoquinas como TNF- α , IL-8, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y endotelina-1 (ET-1) que se han relacionado con los procesos de aterosclerosis y riesgo cardiovascular⁴.

Existen evidencias de que existen marcadas diferencias en la respuesta de los sistemas fisiológicos frente a la hipoxia sostenida y la hipoxia intermitente. La activación de NF-KB, HIF-1 y HIF-2 ha sido demostrada en tejido cardiovascular de modelo de ratón expuesto a hipoxia intermitente⁵ y en cultivos de monocitos y linfocitos sanguíneos en pacientes con AOS⁶. Sin embargo, no se conoce la expresión de los factores de transcripción sensibles a la hipoxia en pacientes con EPOC.

Con respecto a sujetos sanos, los pacientes con EPOC tienen aumentado el estrés oxidativo tanto en reposo como el inducido por el ejercicio⁷, aunque se desconoce la respuesta de la actividad antioxidante en estos pacientes.

El bajo umbral láctico y de la máxima concentración láctica en pacientes con AOS sugiere un defecto en el metabolismo oxidativo muscular con una posible inhibición de las enzimas glucolíticas y disminución del contenido de glucógeno intramuscular. Son conocidos los cambios estructurales y mayor fatigabilidad de los músculos de las vías aéreas superiores y de los músculos inspiratorios, especialmente del diafragma en estos pacientes. En modelo de animal se ha podido demostrar que estas alteraciones podrían estar mediadas por una sobreexpresión tanto de HIF-1 y HIF-2 como de NF-KB⁸, provocando una respuesta inflamatoria y de sustancias oxidantes que dañan la fibra muscular. Se han descrito en el músculo cuádriceps de pacientes con AOS cambios estructurales (aumento del diámetro de las fibras tipo II) y anomalías metabólicas (aumento del contenido proteico y de la actividad de la fosfofructo-kinasas y citocromo oxidasa)⁹, aunque se desconoce el origen de estas alteraciones y los niveles de expresión de HIF-1, HIF-2 y de NF-KB.

Por otro lado, en la disfunción muscular de los pacientes con EPOC, algunos autores han observado un aumento de las células inflamatorias y de las citocinas presentes en los músculos de las extremidades¹⁰. Sin embargo, otros investigadores no han podido confirmar estos hallazgos e incluso han descrito una disminución de la expresión de citocinas inflamatorias en el cuádriceps de los pacientes¹¹, siendo las sustancias oxidantes las principales causantes de las alteraciones encontradas. Se desconoce el nivel de alteraciones musculares y de expresión de HIF-1, HIF-2 y de NF-KB en los pacientes con síndrome overlap.

El objetivo principal de nuestro trabajo es comparar la expresión de los factores de transcripción sensibles a la hipoxia, marcadores de inflamación sistémica, estrés oxidativo y actividad antioxidante en fibra muscular de pacientes con AOS, EPOC y EPOC-AOS. Los resultados de biomarcadores encontrados en el plasma de los pacientes incluidos en nuestro estudio han sido previamente publicados por nuestro grupo¹².

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo un estudio prospectivo y observacional con pacientes de sexo masculino y mayores de 18 años, que se han incluido en grupo EPOC, grupo AOS, grupo EPOC más AOS. Para ser incluido en el grupo EPOC se han exigido todos los siguientes criterios:

- Patrón espirométrico obstructivo ($FEV_1/FVC < 0,7$), con un volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada ($FEV_1 < 80\%$ en la espirometría tras broncodilatación).
- Presión parcial de oxígeno en la sangre arterial ($PaO_2 < 70$ mmHg en la gasometría arterial. Se eligió este punto de corte para asegurar que los pacientes tuvieran una hipoxemia mantenida sin ser tan grave como para su exclusión por tener indicación de oxigenoterapia).
- Índice de apneas-hipopneas (IAH) < 5 en la poligrafía respiratoria.
- Pacientes estables y recibiendo la terapia apropiada.

Para el grupo AOS se han exigido todos siguientes criterios:

- Patrón espirométrico en valores de normalidad.
- $PaO_2 > 80$ mmHg en la gasometría arterial.
- IAH > 15 en la poligrafía respiratoria.
- No habían recibido tratamiento con CPAP antes de la inclusión en el estudio.

Se han considerado los siguientes criterios de exclusión:

- Presencia de patología osteomuscular, enfermedades neuromusculares o patologías degenerativas que interfieran o limiten la realización de la biopsia muscular periférica.
- Tratamiento con anticoagulantes.
- Diagnóstico de bronquiectasias u otra afectación respiratoria distinta de la EPOC.
- Tratamiento actual o previo con oxígeno domiciliario.
- Neoplasia diagnosticada en los 5 años previos, así como incapacidad para participar en el programa o realizar alguna de las pruebas.

Además de las pruebas anteriormente referidas, a todos los pacientes se les ha realizado biopsia muscular del cuádriceps y evaluación del estado funcional de la musculatura periférica.

La biopsia muscular se ha llevado a cabo en un ambiente de cirugía ambulatoria, obteniéndose muestras en la parte media del muslo (vasto lateral del músculo cuádriceps). Las muestras de biopsia se han congelado en nitrógeno líquido inmediatamente tras su obtención, y se han conservado a -80°C para su procesamiento posterior. Para la determinación de biomarcadores en tejido muscular se ha utilizado la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-qPCR), un método consistente en 3 pasos: extracción de RNA, transcripción inversa a cDNA y amplificación génica.

Para la evaluación del estado funcional de la musculatura periférica se ha realizado el test de una repetición máxima (Test 1 RM) que mide la cantidad máxima de peso en kilogramos que puede ser levantado en una maniobra individual usando una estación multigimnástica. Además, se valoró la fuerza máxima isométrica de cuádriceps dominante y se evaluó por bioimpedancia la composición corporal, la masa grasa y magra y su distribución.

Para cada uno de los tres grupos de pacientes con hipoxia se ha estimado que 12 pacientes es el número que permite detectar diferencias significativas en las variables morfométricas y metabólicas musculares considerando unos riesgos alfa < 0,05 y beta < 0,20 en contraste bilateral. Para el estudio estadístico hemos empleado SSPS versión 15,0 para Windows XP (SSPS, Inc, Chicago, IL, USA). Los resultados se han expresado como media ± desviación estándar (DS). Para comparar las distintas variables cuantitativas continuas entre los grupos se ha empleado la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Para analizar las correlaciones entre las distintas variables se ha usado el coeficiente no paramétrico de correlación de Spearman.

El estudio ha seguido las recomendaciones de la declaración de Helsinki sobre experimentación en seres humanos y niveles de seguridad de protección de datos personales exigidos por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre. El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío (código CEI2017/MIAC) y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión.

RESULTADOS

Hemos estudiado un total de 29 pacientes de sexo masculino distribuidos de la siguiente forma: 4 en el grupo EPOC, 12 en el grupo AOS y 13 en el grupo con EPOC más AOS. En la **Tabla 1** se muestran los datos antropométricos, el resultado de las pruebas funcionales respiratorias y el resultado de la poligrafía respiratoria en los 3 grupos de pacientes.

Tabla 1: Características basales de los pacientes.

	Grupo EPOC (n = 4)	Grupo AOS (n = 12)	Grupo EPOC más AOS (n = 13)
Edad (años)	64,75 ± 11,8	47,92 ± 8,4	68,77 ± 4,9
IMC (kg/m ²)	24,5 ± 2,6	30,3 ± 4,8	31,4 ± 4,9
FEV ₁ (ml)	1232 ± 209,2	3616 ± 420,6	1512,3 ± 368,2
FEV ₁ (%)	43,2 ± 3,6	97,3 ± 13,5	53,8 ± 13,4
DLCO (mL/min./mmHg)	4,54 ± 1,15	9,74 ± 1,09	5,26 ± 1,61
PaO ₂ (mmHg)	67,25 ± 2,8	86,8 ± 6,5	66,83 ± 3,6
IAH	3,07 ± 1,8	39,64 ± 20,8	38,94 ± 16,3
ID	3,02 ± 2,5	42,09 ± 25,2	36,88 ± 16,2
SpO _{2m} (%)	90,07 ± 1,49	93,28 ± 1,9	88,17 ± 4,12
CT ₉₀ (%)	39,22 ± 36,26	10,38 ± 12,53	51,17 ± 31,68

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AOS: apnea obstructiva del sueño; IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; PaO2: presión parcial de oxígeno en la sangre arterial; IAH: Índice de apneas-hipopneas (número total de apneas + hipopneas / hora de registro; ID: Índice de desaturaciones (número total de desaturaciones/hora de registro); SpO2m: SaO2 media; CT90: porcentaje del tiempo de registro con una SaO2 < 90%.

En lo que se refiere a la expresión de los diferentes parámetros estudiados a nivel de la musculatura periférica en los tres grupos de pacientes (**Tabla 2**), no hemos encontrado diferencias significativas en la expresión de los factores de transcripción sensibles a la hipoxia entre los pacientes de los grupos EPOC, AOS y EPOC más AOS.

Sí hemos encontrado un nivel significativamente más elevado de uno de los marcadores que refleja un proceso inflamatorio a nivel muscular (VCAM) en los pacientes con EPOC respecto a los pacientes del grupo AOS. La expresión de la enzima antioxidante SOD era significativamente más elevada en los pacientes con AOS que en los del grupo EPOC.

Tabla 2: Factores de transcripción, parámetros de inflamación y de estrés oxidativo en músculo de los tres grupos de pacientes

	Grupo EPOC	Grupo AOS	Grupo EPOC más AOS
HIF-1 (pg/ml)	0,052 ± 0,078	0,05 ± 0,034	0,058 ± 0,05
HIF-2 (pg/ml)	0,13 ± 0,157	0,17 ± 0,09	2,33 ± 6,72
NF-kβ (pg/ml)	0,38 ± 0,733	0,065 ± 0,062	0,062 ± 0,049
IL-6 (pg/ml)	0,007 ± 0,009	0,007 ± 0,008	0,006 ± 0,006
IL-8 (pg/ml)	0,022 ± 0,02	0,463 ± 1,429	0,372 ± 0,865
TNF-α (pg/ml)	0,03 ± 0,06	0,002 ± 0,003	0,005 ± 0,009
VEGF (pg/ml)	0,165 ± 0,31	0,126 ± 0,08	0,218 ± 0,43
VCAM (pg/ml)	0,105 ± 0,03*	0,05 ± 0,04	0,09 ± 0,08
CAT(nmol/min/ml)	1,432 ± 2,166	0,733 ± 0,353	1,295 ± 1,429
SOD(U/ml)	4,577 ± 3,559	13,856 ± 9,676**	15,954 ± 17,478

* Aumento significativo (p < 0,05) en EPOC vs AOS

** Aumento significativo (p < 0,05) en AOS vs EPOC

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AOS: apnea obstructiva del sueño; HIF-1: factor inducible por hipoxia 1; HIF-2: factor inducible por hipoxia 2; NF-KB: factor nuclear Kappa-B; IL- 6: Interleucina 6; IL- 8: Interleucina 8; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular; VCAM: Vascular celladhesionprotein 1; CAT: actividad catalasa; SOD: superóxidodismutasa.

No hemos encontrado diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados comparando los pacientes del grupo EPOC más AOS con los pacientes del grupo EPOC ni los del grupo AOS.

Respecto al estado funcional de la musculatura periférica, la fuerza isométrica máxima de cuádriceps era significativamente menor en el grupo EPOC frente al grupo AOS (32 ± 8,2 Kg vs 57,9 ± 13,7 Kg; p < 0,013), así como en el grupo EPOC más AOS frente al grupo de pacientes con AOS (34,6 ± 13,2 vs 57,9 ± 13,7; p < 0,001).

La composición del tejido muscular también ha mostrado diferencias entre los grupos, con un porcentaje de masa libre de grasa significativamente inferior en el grupo EPOC, tanto frente al grupo AOS (48,7 ± 2,6% vs 68,5 ± 6,6%; p < 0,006) como frente al grupo EPOC más AOS (48,7 ± 2,6% vs 59,7 ± 7,4; p < 0,017). A su vez, los pacientes del grupo EPOC más AOS también tenían un porcentaje de masa libre de grasa inferior que los del grupo AOS (59,7 ± 7,4% versus 68,5 ± 6,6%; p < 0,008).

En el grupo de pacientes con EPOC hemos encontrado una correlación de signo inverso que roza la significación estadística entre la fuerza del músculo cuádriceps y el nivel de IL-8 a nivel muscular (r = -0,94; p < 0,051). En los pacientes con AOS hemos encontrado una correlación significativa de signo negativo entre la fuerza del músculo cuádriceps y el nivel del factor de transcripción NF-KB en fibra muscular (r = -0,61; p < 0,046).

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, en lo referido a la afectación a nivel de la musculatura periférica, no hemos encontrado diferencias significativas en los tres grupos de pacientes en la expresión de los factores de transcripción sensibles a la hipoxia. Sin embargo, comparando a los pacientes con EPOC con los pacientes con AOS, hemos encontrado en los primeros un nivel más elevado de VCAM, lo que refleja un estado inflamatorio más intenso a nivel muscular, así como un nivel más bajo de la enzima antioxidante SOD, lo que traduce una menor capacidad de anular la acción deletérea de los radicales libres producidos por la hipoxia crónica. Esto va en la misma línea de lo aportado por otros autores¹³, en el sentido de que el estrés oxidativo parece ser un desencadenante principal de la posterior disminución de la expresión de SOD. Nuestros resultados concuerdan con el hecho de que la disfunción en la musculatura periférica es frecuente en los pacientes con EPOC y es importante clínicamente, ya que está relacionada con la discapacidad y la afectación en la calidad de vida de estos pacientes.

Se ha sugerido que la activación sostenida de NF-KB por el estrés oxidativo juega un papel central en la disfunción del músculo esquelético de la EPOC¹⁴. El hecho de que no hayamos encontrado diferencias en los niveles de los factores HIF y NF-KB en el grupo EPOC en nuestro estudio se debe a que no estamos comparando pacientes con EPOC con sujetos sanos, sino con pacientes diagnosticados de AOS.

El estrés oxidativo ha sido ampliamente propuesto como uno de los mecanismos más importantes implicados en la etiología de la disfunción de los músculos periféricos en la EPOC. Paralelamente a lo que ocurre en condiciones caracterizadas por hipoxia continua, los pacientes con AOS (hipoxia intermitente) también muestran cambios estructurales y bioenergéticos en su músculo esquelético. Estos pacientes tienen una respuesta de lactato en sangre máxima reducida durante el ejercicio máximo, así como una tasa disminuida de depuración de lactato en sangre. En conjunto, estos hallazgos sugieren un defecto en el metabolismo oxidativo muscular en sujetos con AOS¹⁵.

En nuestros pacientes con EPOC-AOS la respuesta inflamatoria y de estrés oxidativo de la fibra muscular es intermedia entre los otros dos grupos, no existiendo diferencias significativas en ninguno de los parámetros.

En el grupo de pacientes con EPOC hemos encontrado que la fuerza muscular periférica y el porcentaje de masa libre de grasa es significativamente menor que en los pacientes con AOS, lo cual supone un estado funcional y una composición tisular más desfavorable. Además, en el grupo EPOC hemos encontrado una correlación inversa prácticamente significativa entre la fuerza del cuádriceps y los niveles de IL-8 muscular. En el grupo de pacientes con AOS hemos obtenido una correlación inversa significativa entre la fuerza del cuádriceps y el nivel del factor de transcripción NF-KB a nivel muscular. En conjunto, estos resultados apoyan la hipótesis de que existe una afectación primaria local en la fibra muscular de los pacientes EPOC, a diferencia de lo que sucedería en los pacientes AOS, en los cuales habría una afectación muscular secundaria y dependiente de la afectación sistémica inducida por la hipoxia intermitente crónica.

Como fortaleza del estudio consideramos la importancia de analizar la patogenia de la hipoxemia diferenciando distintos grados de intensidad en la misma. La musculatura periférica en estas patologías podría exhibir diferente grado de afectación y ser el origen de fenómenos de regeneración celular diferencial que pueden repercutir en acentuación de la sintomatología y generar importante incapacidad e invalidez. Con este proyecto pretendemos aumentar el conocimiento de la patogenia de las alteraciones provocadas por la hipoxemia y, si fuera posible, encontrar nuevas dianas terapéuticas (uno de ellos podría ser los programas de entrenamiento al ejercicio).

Respecto a la metodología llevada a cabo en nuestro estudio encontramos algunas limitaciones. En nuestro estudio solo se han incluido pacientes varones. Debido a que el tamaño estimado para cada uno de los tres grupos de pacientes era de sólo 12 pacientes, el hecho de haber incluido ambos sexos en cada grupo habría fraccionado la muestra, debilitando el poder estadístico de la misma.

El pequeño tamaño de la muestra de pacientes EPOC es otra limitación relevante y es debido a la dificultad para reclutar pacientes con PaO₂ < 70 mmHg en la gasometría arterial que no tuvieran alguno de los criterios de exclusión, sobre todo tratamiento actual o previo con oxígeno domiciliario o con anticoagulantes. Además, para ser incluido en el grupo EPOC se ha exigido un IAH < 5 en la poligrafía respiratoria, lo cual ha sido difícil de conseguir debido a la alta prevalencia de IAH > 5 en hombres mayores de 60 años.

Otra limitación es el hecho de no tener grupo control de personas sanas para la determinación de biomarcadores en fibra muscular. Esta opción se valoró al inicio del estudio pero se desestimó por la dificultad para obtener voluntarios sanos por ser la biopsia muscular una técnica más invasiva.

En definitiva, en nuestro trabajo, la expresión de biomarcadores estudiados es de intensidad similar en los tres grupos de pacientes referidos, con solo unas pocas excepciones y la fuerza muscular periférica y el porcentaje de masa libre de grasa es significativamente menor en los pacientes con EPOC que en los pacientes con AOS.

BIBLIOGRAFÍA

1. The global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2019. Website: www.goldcopd.org.
2. Peppard PE, Young T, Barnett JH et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1.006-1.014.
3. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 365-375.
4. Destors M, Tamsier R, Galerneau LM et al. Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome and its cardiometabolic consequences. *Presse Med*. 2017; 46: 395-403.
5. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009; 33: 1.195-1.205.
6. Poredos P, Jezovnik MK. The Role of Inflammatory Biomarkers in the Detection and Therapy of Atherosclerotic Disease. *CurrVascPharmacol*. 2016; 14: 534-546.
7. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2.660-2.667.
8. Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE et al. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 15: 1.002-1.009.
9. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respir PhysiolNeurobiol* 2011; 178: 475-481.
10. Lavie L. Oxidative stress-a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 303-312.
11. Yuan G, Khan SA, Luo W et al. Hypoxia-inducible factor 1 mediates increased expression of NADPH oxidase-2 in response to intermittent hypoxia. *J CellPhysiol* 2011; 226: 2.925-2.933.
12. Asensio-Cruz MI, Calero-Acuña C, Arellano-Orden E et al. Differences in Overexpression of Hypoxia-induced Transcription Factors and Associated Biomarkers in Three Different Types of Chronic Hypoxia. *ArchBronconeumol*. 2021; 57(8): 555-556.
13. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev* 2012; 92; 967-1003.
14. Maltais F, Decramer M, Casaburi R et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: e15-62.
15. Tonini J, Michallet AS, Flore P et al. Effect of chronic intermittent hypoxia on exercise adaptations in healthy subjects. *Respir PhysiolNeurobiol*. 2011; 179: 287-293.

PREDICTORES DE MUERTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

L.A. Corona Martínez, I. González Morales, M.C. Frago Marchante.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la neumonía adquirida en la comunidad constituye un importante problema de salud dada su elevada incidencia y relación con la mortalidad.

Objetivo: evaluar la asociación de factores seleccionados con la letalidad en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. **MÉTODO:** estudio descriptivo que incluyó 1.809 pacientes con neumonía hospitalizados entre los años 2012 y 2020. Fueron evaluados factores relacionados con el paciente, con la enfermedad y con la intervención terapéutica, como variables independientes; como variable dependiente fue considerado el estado al alta.

En el análisis estadístico, que incluyó análisis bivariado y multivariado (regresión logística), se utilizó el odds ratio y su intervalo de confianza de 95%.

Resultados: se demostró asociación significativa entre varias condiciones evaluadas y la letalidad por neumonía; los factores que mostraron mayor fuerza de asociación fueron la edad de 60 años o más (OR 4,8[2,9;7,9]), el estado de gravedad al ingreso (OR 2,7[2;3,5]), el encamamiento durante la hospitalización (OR 2,5[1,9;3,3]), el encamamiento previo al ingreso (OR 2[1,5;2,7]), el no tratamiento adecuado de las comorbilidades (OR 1,8[1,07;3,3]) y la extensión radiológica del proceso neumónico más allá de un lóbulo (OR 1,7[1,3;2,2]).

Conclusiones: se reafirma el relevante papel que desempeñan una serie de factores relacionados con condicionantes del paciente, con la propia enfermedad y con la intervención médica, en las probabilidades de morir por esta afección.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, letalidad, factores pronósticos.

PREDICTORS OF DEATH IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

ABSTRACT

Background: community-acquired pneumonia is an important health problem given its high incidence and relationship with mortality.

Objective: to evaluate the association of selected factors with lethality in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. **METHOD:** descriptive study that included 1,809 patients with pneumonia hospitalized between 2012 and 2020. Factors related to the patient, the disease, and the therapeutic intervention were evaluated as independent variables; The state at discharge was considered as the dependent variable.

In the statistical analysis, which included bivariate and multivariate analysis (logistic regression), the odds ratio and its 95% confidence interval were used.

Results: a significant association was demonstrated between several conditions evaluated and the lethality due to pneumonia; the factors that showed the greatest strength of association were age 60 years or older (OR 4.8[2.9;7.9]), severity status at admission (OR 2.7[2;3.5]), bedridden during hospitalization (OR 2.5[1.9;3.3]), bedridden prior to admission (OR 2[1.5;2.7]), failure to adequately treat comorbidities (OR 1.8[1.07;3.3]) and radiological extension of the pneumonic process beyond one lobe (OR 1.7[1.3;2.2]).

Conclusions: the relevant role played by a series of factors related to the patient's conditions, to the disease itself and to medical intervention, in the chances of dying from this condition is reaffirmed.

Keywords: community-acquired pneumonia, lethality, prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) constituye un importante problema de salud a nivel mundial y en el contexto cubano. Su elevada incidencia, la cual se incrementa de forma progresiva con la edad, ocasiona una alta carga asistencial, tanto para los servicios médicos del nivel primario como para los de hospitalización¹⁻⁴.

La relevancia de la NAC se justifica tanto en su alta frecuencia como en la mortalidad global de la misma⁵; situación de la cual no es ajeno nuestro país ni la provincia

de Cienfuegos en particular. En nuestro ámbito, la neumonía ocupa el cuarto lugar entre las causas más frecuentes de muerte, tanto en hombres como en mujeres⁶.

Varios investigadores han centrado sus esfuerzos en la identificación de factores pronósticos de mortalidad con la intención de contribuir a la reducción de su letalidad⁷⁻⁹. En nuestra institución llevamos muchos años monitorizando la letalidad por NAC como un indicador de calidad del trabajo asistencial del servicio de medicina interna.

Recibido: 15.07.2022 Aceptado: 28.09.2022

Dr. Luis Alberto Corona Martínez.
luis.corona@gal.sld.cu

Este seguimiento, que abarcó a más de 3.700 pacientes durante los años 2002 y 2010, permitió constatar cifras de letalidad persistentemente elevadas a pesar de la realización de cambios organizativos en la atención a estos pacientes en el departamento de urgencias¹⁰.

El objetivo de este estudio ha sido la determinación de los factores asociados con la letalidad en pacientes hospitalizados con NAC pertenecientes a cuatro series de casos; factores agrupados en categorías que expresan particularidades inherentes a los pacientes, al propio proceso patológico o a la intervención terapéutica.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, con diseño descriptivo de pacientes hospitalizados en nuestra institución en el periodo comprendido entre enero de 2012 y febrero de 2020 con diagnóstico coincidente ingreso-alta de NAC. El diagnóstico de neumonía y de su origen comunitario fue ratificado por los autores, basado en los criterios clínicos y radiológicos establecidos^{11, 12} y necrópsicos en caso de haberse realizado.

Técnicas y procedimientos:

Los autores revisaron las historias clínicas de cada paciente para obtener la información relacionada con los factores a evaluar. En los casos necesarios, se recurrió al contacto directo con el paciente o sus familiares para obtener la información precisada.

Se obtuvieron datos relacionados con tres aspectos diferenciales:

a) Factores relacionados con condiciones del paciente: edad igual o mayor a 60 años, la presencia de encamamiento previo al ingreso, el hábito tabáquico y enólico así como los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, diabetes o demencia avanzada.

b) Factores relacionados con la enfermedad: gravedad al ingreso utilizando los criterios de estratificación IENAC^{13, 14} recogidos en **anexo 1**, extensión radiológica más allá de la afectación lobar, presencia de derrame pleural más allá del tercio inferior del hemitórax y el cuadro clínico atípico.

c) Factores relacionados con la intervención terapéutica: uso de antibioterapia previa, tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la administración de la primera dosis del antimicrobiano (punto de corte mayor de 8 horas), tratamiento inadecuado de las comorbilidades, no cumplimiento de medidas terapéuticas adicionales a la antibioterapia como la hidratación, oxigenoterapia o la fisioterapia respiratoria y la necesidad de reposo prolongado en cama durante la hospitalización.

Como desenlace o variable dependiente fue considerado el estado al alta, considerando al fallecimiento como el desenlace adverso.

Procesamiento y análisis estadístico: los datos obtenidos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. Para el análisis de los resultados se utilizó la razón de productos cruzados (*odds ratio*, OR) y su intervalo de confianza de 95%. Este análisis estadístico incluyó análisis bivalente para cada factor independiente, y análisis multivalente mediante técnicas de regresión logística con factores seleccionados a partir de los resultados del análisis bivalente.

Consideraciones éticas: dada las características del estudio no fue necesario realizar consideraciones bioéticas particulares. No obstante, se ha asegurado un uso estrictamente científico de los resultados obtenidos y juicios emanados. El estudio contó con la evaluación y aprobación del comité de ética de la institución.

RESULTADOS

La muestra final del estudio fue de 1.809 pacientes. En la **tabla 1** se recoge la frecuencia de los distintos factores pronósticos analizados. Son de destacar la edad mayor o igual a 60 años, presente en el 79% de los casos, la extensión radiológica más allá de la afectación lobar, 55% de los casos y el encamamiento durante el ingreso, presente en el 40% de los casos.

Es también destacable que el 28% de los pacientes de la serie presentaba criterios de gravedad al ingreso, así como la elevada frecuencia de comorbilidad; solo el 10% de estos no tenía antecedentes de alguna otra enfermedad concomitante.

En las **figuras 1, 2 y 3** se refleja la relación entre la letalidad de la NAC y los factores relacionados con el paciente, con la enfermedad y con la intervención terapéutica respectivamente.

En nuestro estudio se ha identificado una fuerte asociación entre la edad de 60 años o más (OR 7,5[4,9;11,7]), el encamamiento previo (OR 5[3,9;6,3]) y durante el ingreso (OR 5,2[4,2;6,6]), la gravedad del cuadro clínico al ingreso (OR 4,9[3,9;6,2]) y el padecer de demencia (OR 3,1[2,3;4,3]) con el fallecimiento por NAC. Una asociación más débil pero significativa se identificó con la extensión radiológica más allá de un lóbulo (OR 2,5[2,3;2,2]), la presencia de derrame pleural (OR 1,5[1,1;2,2]), el no tratamiento adecuado de las comorbilidades (OR 1,9[1,1;3]), el padecer insuficiencia cardíaca (OR 1,6[1,3;2]) o diabetes mellitus (OR 1,3[1,02;1,6]).

En la **figura 4** quedan recogidos los resultados del análisis multivalente según la fuerza de la asociación.

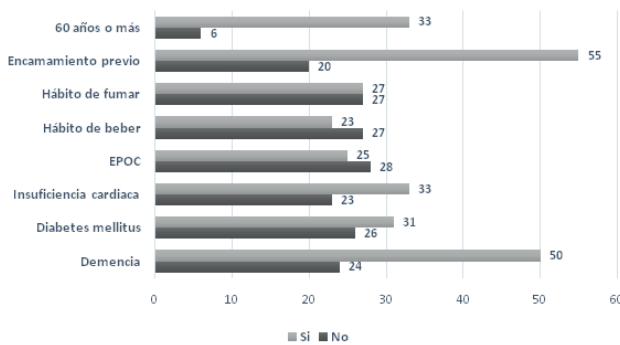
Tabla 1: Frecuencia de los factores evaluados.

	No.	%
Factores relacionados con las condiciones del paciente		
Edad 60 o más	1.425	79
Insuficiencia cardiaca	700	39
Hábito de fumar	640	35
EPOC	480	27
Diabetes mellitus	432	24
Encamamiento	366	20
Demencia	193	11
Ingestión de bebidas alcohólicas	152	8
Factores relacionados con la enfermedad		
Extensión a más de un lóbulo en Rx*	967	55
Estado de gravedad al ingreso	502	28
Cuadro clínico atípico**	252	18
Derrame mediano o gran cuantía	136	8
Factores relacionados con la intervención terapéutica		
Encamamiento durante el ingreso	720	40
No cumplimiento de medidas terapéuticas adicionales	280	16
Más de 8 horas para la 1ª dosis del antibiótico	175	10
No tratamiento adecuado comorbilidades***	76	4

*no radiografía en 40 pacientes

**n=1.363; no evaluado en una de las series

***no comorbilidad en 179 pacientes

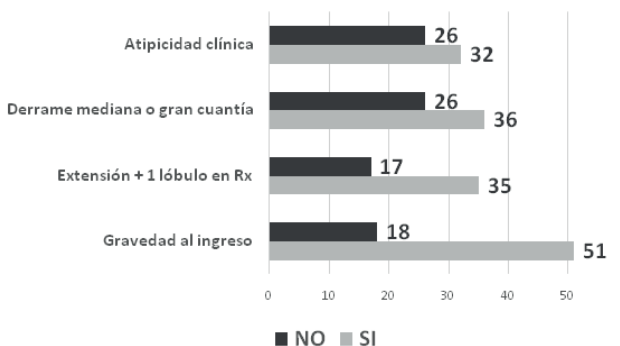


n=1,809

Figura 1: Letalidad (en %) según factores relacionados con las condiciones del paciente.

Es de destacar el fallecimiento de la mitad o más de los pacientes graves, con el criterio de encamamiento antes de la hospitalización y padecer demencia.

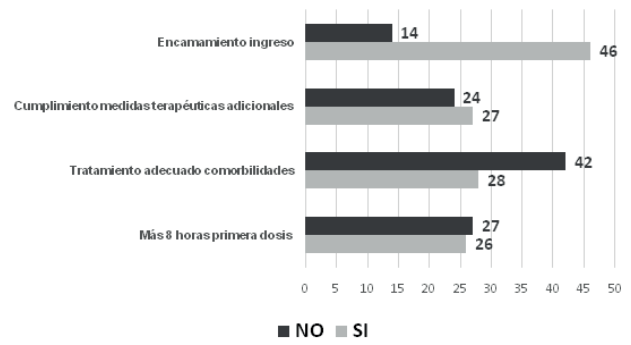
En los casos de presentación atípica, aunque las diferencias no alcanzaron un nivel de significación, la letalidad también fue mayor.



n = 1,809

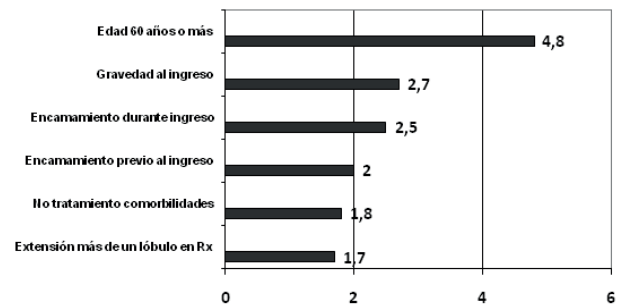
Atipicidad clínica: n = 1,363; no evaluado en una de las series

Figura 2: Letalidad (en %) según factores relacionados con la enfermedad.



n=1,809

Figura 3: Letalidad (en %) según factores relacionados con la intervención terapéutica.



Intervalos de confianza:

Edad de 60 años o más (2,9; 7,9).

Gravedad al ingreso (2; 3,5).

Encamamiento durante el ingreso (1,9; 3,3).

Encamamiento previo al ingreso (1,5; 2,7).

No tratamiento adecuado de las comorbilidades (1,07; 3,3).

Extensión más allá de un lóbulo (1,3; 2,2).

Figura 4: Distribución de los factores con asociación significativa con el fallecimiento según fuerza de la asociación. En sentido general, los seis factores que mostraron asociación significativa con el fallecimiento mediante el análisis multivariado explican el 77,9% de la varianza de la ocurrencia de muerte en la población estudiada.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio reflejan que los factores asociados a la mortalidad por neumonía están estrechamente relacionados con los factores predisponentes y su gravedad, como lo son la edad avanzada y las enfermedades crónicas degenerativas incapacitantes, sobre todo si condicionan un encamamiento prolongado^{11, 12, 15}.

La neumonía ha sido una enfermedad asociada a las personas de edad avanzada; no solo en cuanto a su mayor incidencia sino también por su mayor letalidad¹⁶⁻²¹. Algunos estudios identifican hasta un 69% de fallecimientos en este subgrupo²¹. En nuestro estudio, la edad de 60 años o más constituyó el factor, en el análisis independiente, que mostró la asociación más intensa con el fallecimiento.

Otros autores han reportado resultados similares. En un estudio realizado en España por González y cols, la tasa de mortalidad por neumonía comunitaria en los menores de 75 años fue de 9% frente a 20% en los mayores de esa edad²². La elevada incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en la población anciana se ha relacionado con una serie de cambios fisiológicos y estructurales en el aparato respiratorio (disminución del reflejo tusígeno y del aclaramiento mucociliar, entre otros) e inmunitarios,^{15, 23} a lo cual se suma una serie de situaciones clínicas y socioculturales del tipo del sedentarismo, la disfagia, la desnutrición, la institucionalización, el encamamiento, y la coexistencia con enfermedades crónicas que van siendo acumulativas con la edad.

Mediante el análisis de los resultados obtenidos, queda clara la interrelación entre varios de los factores evaluados en la investigación. A mayor edad mayor frecuencia de demencia, menor autonomía física y psicológica y más encamamiento, con la consiguiente elevación del riesgo de neumonía y de rápido empeoramiento. En nuestro estudio, uno de cada cinco pacientes ingresó con criterios de gravedad, siendo esta condición un factor de riesgo muy significativo para la muerte por neumonía.

Un factor no siempre considerado en los estudios clínicos publicados es la relevancia del encamamiento, tanto previo como durante la hospitalización, en el curso evolutivo desfavorable del paciente con neumonía^{2, 12, 24}. El encamamiento impide una adecuada ventilación pulmonar e interfiere en la limpieza y expulsión de secreciones, con el riesgo de perpetuar la infección. En nuestra publicación, el encamamiento durante la hospitalización estaba presente en el 40% de los pacientes de la serie y ocupó el tercer lugar en la fuerza de la asociación.

Existen publicaciones que destacan el papel relevante de las enfermedades crónicas en la morbimortalidad por NAC con independencia de la edad²⁵⁻²⁸. Entre ellas está la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus, donde los procesos infecciosos respiratorios son uno de sus más frecuentes factores descompensantes. Además de la afectación multiorgánica de la diabetes, el mal control metabólico interfiere en la correcta evolución del enfermo con neumonía y prolonga la estancia.

La radiografía de tórax sigue siendo un examen complementario de indiscutible relevancia en los pacientes con neumonía^{12, 17}, no sólo desde el punto de vista diagnóstico sino también pronóstico. Al igual que en nuestro estudio, existen publicaciones que identifican la asociación de la extensión radiológica y la presencia de derrame pleural con el mayor riesgo de muerte²⁷.

Como ocurre con otras muchas enfermedades, la letalidad por NAC va a estar fuertemente determinada por la calidad de la intervención terapéutica. Por ello, no es de extrañar que en aquellos pacientes en los que no fue apropiado el tratamiento de las comorbilidades la letalidad haya sido significativamente más elevada. Este factor adquiere más importancia dado la frecuente coexistencia de neumonía en pacientes con enfermedades crónicas, sobre todo en ancianos. En pacientes ancianos, la neumonía de la comunidad puede manifestarse como síntomas atípicos, en forma de síndrome confusional agudo o como causa de descompensación de una enfermedad crónica cardiorrespiratoria subyacente, lo cual puede retrasar el diagnóstico y la implementación del tratamiento correcto, incrementándose el riesgo de mortalidad.

Estas intervenciones terapéuticas, como la administración precoz de antibioterapia y el tratamiento completo e integral de las comorbilidades, deben quedar definidas como indicadores de calidad asistencial susceptibles de mejora continua.

Hay que remarcar que, en nuestro estudio, no se ha encontrado una relación entre la mortalidad por neumonía y la presencia de EPOC, en contraposición con lo publicado en estudios previos^{8, 9, 29}. Una posible explicación es que, en nuestro medio, la EPOC está francamente infradiagnosticada, produciendo un sesgo importante en el análisis de los factores asociadas con la mortalidad por neumonía.

Tampoco debemos pasar por alto la frecuencia y elevada letalidad de la neumonía en los pacientes con enfermedades malignas en general y con cáncer de pulmón en particular. En este estudio, el estar la población constituida por pacientes hospitalizados, determinó una baja frecuencia de esta enfermedad en la serie, pues, en nuestro contexto, la mayoría de estos pacientes son asistidos y fallecen en su propio hogar.

Existen muchas publicaciones que identifican otros factores de riesgo asociados a mortalidad no recogidos en nuestra serie como son la gravedad evaluada por la escala CURB, la presentación clínica en forma de shock séptico o síndrome de distrés respiratorio del adulto y la presencia de fracaso renal agudo en las primeras 24 horas del ingreso¹⁶. Esta realidad sólo refleja la complejidad de los factores implicados en la mortalidad de la neumonía y el intento de nuestro estudio de identificar predictores sencillos, probablemente comunes en cualquier estructura asistencial.

Como limitaciones del estudio podrían identificarse, más allá de nuestro contexto sociosanitario, fundamentalmente la recolección retrospectiva de datos y el hecho de realizarse en condiciones reales de asistencia y el posible factor de confusión que puede suponer, en términos de mortalidad, la ausencia del análisis de la idoneidad del tratamiento antimicrobiano empleado.

En resumen, nuestro estudio identifica una serie de factores predictores simples en la mortalidad de la neumonía comunitaria como son la edad de 60 años o más, la gravedad al ingreso, el encamamiento previo o durante la hospitalización, la extensión radiológica de la neumonía más allá de la afectación lobar y el manejo terapéutico inadecuado de las comorbilidades. La identificación precoz de estos factores y la implementación de una adecuada intervención terapéutica puede tener un impacto pronóstico positivo en términos de supervivencia de los pacientes afectados de NAC.

BIBLIOGRAFÍA

- Julián Jiménez A, González del Castillo J, Candel FJ. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148(11): 501-10. Disponible en: <http://doi: 10.1016/j.medcli.2017.02.024>.
- Julián Jiménez A, Adán Valero I, Beteta López A et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31(2): 186-202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159381/>
- De Jong E, Van Oers JA, Beishuizen A. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 819-27. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
- Pereira JM, Azevedo A, Basílio C et al. Midregional proadrenomedullin: An early marker of response in critically ill patients with severe community acquired pneumonia? *Rev Port Pneumol*. 2016;22(6):308-14. Disponible en: <http://doi: 10.1016/j.rppnen.2016.03.012>.
- Organización Mundial de la Salud. Neumonía. OMS. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
- Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y estadísticas del Minsap; 2019. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
- Verano Gómez NC, Rodríguez Plasencia A. Componentes de riesgo para neumonía adquirida en la comunidad en pacientes de la tercera edad en el Hospital "Alfredo Noboa Montenegro". *Revista Universidad y Sociedad*. 2021;13(S1): 82-88. Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2012>.
- Corona Martínez L, González Morales I, Ocampo Miralles P et al. Letalidad en hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad según antibiótico inicial. Estudio comparativo de dos series de casos. *Medisur*. 2016; 14(2). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3200>
- Corona Martínez L, González Morales I, Frago Marchante MC et al. Factores relacionados con la letalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizados. *Medisur*. 2021; 19(1). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4500>.
- Corona Martínez LA, González Morales I, Frago Marchante MC. Letalidad por neumonía adquirida en la comunidad y su relación con el proceso de estratificación y con el cumplimiento de las sugerencias de ubicación intrahospitalaria y de tratamiento antimicrobiano inicial. *Eur. J. Health. Research*. 2021; 7(2), 1-20. Disponible en: <https://revistas.uaonoma.cl/index.php/ejhrdoi: 10.32457/ejhr.v7i2.1478>.
- Tsilogianni Z, Grapatsas K, Vasileios L et al. Community-acquired pneumonia: current data. *Ann Res Hosp*. 2017; 1:25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/arh.2017.05.02>.
- Noya Chaveco ME, Moya González NL. Parte VII. Enfermedades del sistema respiratorio. Capítulo 31. Neumopatías inflamatorias agudas no tuberculosas. Roca Goderich. Temas de Medicina Interna. Tomo I. Quinta edición. 5 ed. La Habana, CU: ECIMED, 2017. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros_texto/roca_temas_medicina_interna_tomo1_quintaedicion/cap31.pdf.
- Corona Martínez LA, González Morales I, Frago Marchante MC et al. Instrumento para la estratificación de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en el Departamento de urgencias: su utilidad en la valoración pronóstica al ingreso. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2022; 22(2): 134-142. Disponible en: https://www.ramr.org/articulos/volumen_22_numero_2/articulos_originales/articulos_originales_instrumento_para_la_estratificacion_de_pacientes_con_neumon%C3%ADa_adquirida_en_la_comunidad_en_el_departamento_de_urgencias.pdf
- Corona Martínez L, González Morales I, Frago Marchante MC. Intrahospitalary location and antimicrobial initial treatment in patients with acquired pneumonia in the community and their relationship with the frequency and quality of the stratification process. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*. 2021; 8(2): 1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.32457/ijmss.v8i2.1423>.
- Saldías Peñafiel F, Gassmann Poniachik J, Canelo López A et al. Características clínicas de la neumonía adquirida en la comunidad del adulto inmunocompetente hospitalizado según el agente causal. *Rev Med Chile*. 2018; 146: 1.371-83.
- Weir DL, Majumdar SR, McAlister FA et al. The impact of multimorbidity on short-term events in patients with community-acquired pneumonia: Prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 264.e7-264.e13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.11.002>
- Aleaga Hernández YY, Serra Valdés MA, Cordero López G. Neumonía adquirida en la comunidad: aspectos clínicos y valoración del riesgo en ancianos hospitalizados. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2015; 41(3): 413-26. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/434>
- Espinosa J, Álvarez PA, Castro V et al. Central Nervous System Depressants and Risk of Hospitalization due to Community-Acquired Pneumonia in very Old Patients. *Current drug safety*. 2020; 15(2): 131-136. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1574886315666200319110114>
- García Zenón T, Villalobos Silva JA, Trabado López ME. Neumonía comunitaria en el adulto mayor. Evidencia médica e investigación en Salud. 2013; 6(1): 12-17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2013/eo131c.pdf>

20. Kulagina IT, Likhodii V, Zaitsev A. Community-acquired pneumonia in elderly patients: the effectiveness of antimicrobial therapy regimens. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 38(3): 60-62. Disponible en: <https://doi.org/10.17816/brmma20686>
21. Regueiro YH, Izquierdo GH, Gutiérrez LOG et al. Comportamiento de factores relacionados con la estadía hospitalaria en ancianos con neumonía extrahospitalaria. *Medimay*. 2015; 21(1): 3-16. Disponible en: <http://medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/701>.
22. González del Castillo J, Linares MJP, Menéndez R et al. Guía de consenso para el abordaje de la NAC en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014; 49(6): 279-91.
23. Girón Ortega JA, Pérez Galera S, Girón González JA. Diagnóstico y tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad en situaciones especiales: pacientes inmunocomprometidos sin infección por el VIH y ancianos. *Medicine*. 2018; 12(53): 3.168-73. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32287904>.
24. Leoni D, Rello J. Severe community-acquired pneumonia: optimal management. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30(2): 240-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000349>.
25. Llanes BC. Geriatria. Temas para enfermería. Procesos psicogeriátricos. Demencias. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2017.434 p. 273-277.
26. Montero Solano G, Hernández Romero G, Vega Chaves JC et al. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto mayor. *Rev CI EMed UCR*. 2017; 7(2): 11-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72584>.
27. Castellanos Vivancos L, Terry Manuel R, Paéz Ojeda L et al. Eficacia diagnóstica de una escala para el pronóstico de muerte por neumonía en pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de Ciego de Ávila. *MEDICIEGO*. 2015; 21: 34-44.
28. Torres O, Gil E, Pacho C et al. Actualización de la neumonía en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013; 48 (2). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-actualizacion-neumonia-el-anciano-S0211139X12001540>.
29. Lin SH, Ji BC, Shih YM et al. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17: 1.638-44.

Agradecimientos

Se agradece a los doctores Sandy Mederos Sust, Pedro Luis Ocampo Miralles, Jorge Labrada González, Adan Villamizar Sánchez, Erardo Labrada Ortiz, Edwin Ojeda Rodríguez y Duniel Sánchez Medina su contribución a la recogida de la información en diferentes momentos de la investigación.

Fuente de financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

ANEXO 1

Breve descripción del “Instrumento para la estratificación del paciente con neumonía adquirida en la comunidad”.

El IENAC es un instrumento que integra información clínica con una valoración radiológica para clasificar al paciente afecto de neumonía comunitaria en tres niveles según gravedad (leve, moderada y grave) y dos categorías (A y B) según la presencia o no de situaciones sociofamiliares adversas que definan mejor la posibilidad de tratamiento ambulatorio y el pronóstico de la enfermedad. Con ello se estratifican a los pacientes en seis estratos gradados de mejor a peor pronóstico.

Criterios para la clasificación mediante el IENAC.

CLASE I (neumonía leve)	CLASE II (neumonía moderada)	CLASE III (neumonía grave)
<p>Categoría A (sin particulares sociofamiliares adversas) <u>Contexto del paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Menor de 60 años. <input type="checkbox"/> Buen estado general. <input type="checkbox"/> No síntomas de compromiso funcional respiratorio. <input type="checkbox"/> No derrame pleural. <input type="checkbox"/> Discreto infiltrado pulmonar circunscrito a un lóbulo. <input type="checkbox"/> No enfermedades crónicas asociadas o respiratorias previas. <input type="checkbox"/> Condiciones sociales, económica y accesibilidad a los servicios médicos favorables. 	<p>Categoría A (con pocas probabilidades de evolución desfavorable) <u>Contexto del paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Menor de 60 años. <input type="checkbox"/> Moderada toma del estado general. <input type="checkbox"/> No síntomas de compromiso funcional respiratorio, no existe afectación de la conciencia y no hay descompensación cardiovascular. <input type="checkbox"/> Si hay derrame pleural, es de pequeña cuantía. <input type="checkbox"/> En la radiografía de tórax no hay afectación de más de un lóbulo. 	<p>Categoría A (con altas probabilidades de recuperación) <u>Contexto del paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Cualquier edad. <input type="checkbox"/> Marcada toma del estado general. <input type="checkbox"/> Síntomas y signos de compromiso funcional respiratorio; existe afectación de la conciencia. <input type="checkbox"/> En la radiografía de tórax afectación de más de un lóbulo, derrame pleural de mediana o gran cuantía. <input type="checkbox"/> Enfermedad de base: ninguna de las consideradas en la categoría B.
<p>Categoría B (con particulares sociofamiliares adversas) <u>Contexto del paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mayor de 60 años. <input type="checkbox"/> Buen estado general. <input type="checkbox"/> No síntomas de compromiso funcional respiratorio. <input type="checkbox"/> No derrame pleural. <input type="checkbox"/> Discreto infiltrado pulmonar circunscrito a un lóbulo. <input type="checkbox"/> Condiciones sociales, económicas y accesibilidad a los servicios médicos desfavorables. 	<p>Categoría B (con altas probabilidades de evolución desfavorable) <u>Contexto del paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Cualquier edad. <input type="checkbox"/> No síntomas de compromiso funcional respiratorio y no existe afectación de la conciencia. <input type="checkbox"/> Derrame pleural de mediana cuantía, pero sin compromiso funcional. <input type="checkbox"/> En la radiografía de tórax puede haber afectación de más de un lóbulo. <input type="checkbox"/> Enfermedades crónicas renales, cardíacas, hepáticas o respiratorias previas, ligeramete descompensadas o con altas probabilidades de descompensación. 	<p>Categoría B (con escasas probabilidades de recuperación) <u>Contexto del paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Igual a la categoría A, salvo en lo siguiente: <input type="checkbox"/> Enfermedad de base asociada: demencia con validismo funcional deteriorado; insuficiencia cardíaca clase funcional IV; IRC grado V no en diálisis; insuficiencia hepática crónica avanzada, cáncer avanzado, retraso mental severo; encamamiento irreversible.

De esta forma, la integración de clases y categorías da lugar a seis estratos de pacientes:

Estratos del IENAC.

Estrato IA	Neumonía leve sin particularidades sociofamiliares, económicas y de accesibilidad a los servicios médicos adversas.
Estrato IB	Neumonía leve con particularidades sociofamiliares, económicas y de accesibilidad a los servicios médicos adversas.
Estrato IIA	Neumonía moderada con pocas probabilidades de evolución desfavorable.
Estrato IIB	Neumonía moderada con altas probabilidades de evolución desfavorable.
Estrato IIIA	Neumonía grave con altas probabilidades de recuperación.
Estrato IIIB	Neumonía grave con pocas probabilidades de recuperación.

UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE EOSINÓFILOS EN EL ESPUTO INDUCIDO DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE

J.A. Delgado Torralbo, A.P. Gómez-Bastero Fernández, J.S. Gordillo Fuentes, V. Sánchez Margalet.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

En los últimos años, la determinación de marcadores inflamatorios ha cobrado importancia. Los eosinófilos en el esputo inducido son un ejemplo de ello en el caso del asma grave.

Objetivos: valorar la eosinofilia en esputo como marcador de exacerbaciones, control de la enfermedad y decisión terapéutica. Determinar un punto de corte que indique un peor control del asma.

Método: estudio descriptivo prospectivo de serie de casos de asma grave eosinofílico, a los que se le realizó una prueba de esputo inducido, cuantificando el porcentaje de eosinófilos.

Resultados: se estudiaron 59 pacientes, con edad media de $51,55 \pm 13,5$ años. La mayoría con Índice de Masa Corporal (IMC) > 25 . Un 65% fueron mujeres. Respecto a la función pulmonar, lo más frecuente fue la obstrucción moderada y el 68,4% algún biológico. La media de eosinófilos en sangre fue $333,62 \pm 475$ y en el esputo $7,94 \pm 11,43\%$. Se logró establecer un punto de corte del 4% en el nivel de eosinófilos, relacionado con variables clínicas de control de enfermedad (tandas de corticoides y agudizaciones) para definir peor control ($p = 0,013$ y $0,033$). Fue más significativo en tratados con biológicos. Supuso cambios terapéuticos en el 62,3% y al año una mejora en el ACT de 2,65 puntos. Se estableció correlación entre FeNO y eosinófilos en esputo (coef Pearson $-0,280$; $p = 0,033$).

Conclusiones: el conteo de eosinófilos en el esputo inducido podría ser un marcador de utilidad en la valoración del control del asma grave eosinofílico y en la toma de decisiones.

Palabras clave: Espudo, eosinófilos, asma, anticuerpos monoclonales, exacerbación.

USEFULNESS IN CLINICAL PRACTICE OF THE DETERMINATION OF EOSINOPHILS IN THE INDUCED SPUTUM OF PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA

ABSTRACT

In recent years, the determination of inflammatory markers has gained importance. Eosinophils in induced sputum are an example of this in severe asthma.

Objectives: assess sputum eosinophilia as a marker of exacerbations, disease control and therapeutic decision. Determine a cut-off point that indicates worse asthma control.

Method: prospective descriptive study of a series of cases of severe eosinophilic asthma, who underwent an induced sputum test, quantifying the percentage of eosinophils.

Results: 59 patients were studied, with a mean age of 51.55 ± 13.5 years. The majority had a Body Mass Index (BMI) > 25 . 65% were women. Regarding lung function, the most frequent was moderate obstruction and 68.4% some biological. The mean number of eosinophils in blood was 333.62 ± 475 and in sputum $7.94 \pm 11.43\%$. It was possible to establish a cut-off point of 4% in the level of eosinophils, related to clinical variables of disease control (courses of corticosteroids and exacerbations) to define worse control ($p = 0.013$ and 0.033). It was more significant in those treated with biologicals. It involved therapeutic changes in 62.3% and meant an improvement in the ACT of 2.65 points after one year. A correlation was established between FeNO and sputum eosinophils (Pearson coefficient -0.280 ; $p = 0.033$).

Conclusions: eosinophil count in induced sputum could be a useful marker in assessing control of severe eosinophilic asthma and in decision making.

Keywords Mesh: Sputum, eosinophil, asthma, monoclonal antibodies, exacerbation.

INTRODUCCIÓN

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas y se define como aquella que requiere múltiples fármacos y en altas dosis, para mantener el control, o la que permanece mal controlada a pesar de los escalones terapéuticos 5 y 6 de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)¹. En términos generales, la prevalencia de asma grave se ha estimado que corresponde al 5 - 10% de la población total asmática². La inflamación bronquial supone un aspecto esencial en su patogenia por lo que lograr cuantificarla es prioritario³.

Diversas guías clínicas, recomiendan la utilización del esputo inducido (EI) en la valoración clínica de los pacientes con asma grave no controlada⁴, aunque hoy por hoy, ninguna contempla la obligación de medir biomarcadores de inflamación para el seguimiento de los pacientes. No obstante, en varios estudios, la determinación del número de eosinófilos se ha postulado como un parámetro útil para el diagnóstico y seguimiento del asma⁵. El estudio de estos marcadores facilita la clasificación de los pacientes en distintos grupos según el grado de severidad de la enfermedad, así como la predicción de la respuesta al tratamiento, permitiendo el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces y enfocadas según su perfil inflamatorio⁶.

Recibido: 07.08.2022 Aceptado: 07.11.2022

Dr. José Antonio Delgado Torralbo.
joseantoniodelgadotorralbo@gmail.com

En los pacientes con asma grave, especialmente en los que reciben glucocorticoides orales (GCO), hay una baja correlación entre eosinofilia en sangre y en el esputo, y la persistencia de eosinofilia en el esputo, puede reflejar respuesta insuficiente al tratamiento con un fármaco biológico⁷. Algunos artículos en los últimos años han propuesto un algoritmo de tratamiento en función del número de eosinófilos en esputo, usando el umbral del 3% para la menor necesidad del uso de corticoides^{6, 8}. Un estudio más reciente, confirmó la relación entre el control del asma y los eosinófilos en el esputo en la práctica clínica real, determinando que la variación de éstos influye en la estabilidad de la enfermedad, reflejado en un descenso de 0,5 en el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)⁹. También se ha determinado la correlación entre la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y eosinófilos en EI¹⁰.

En los últimos años ha aumentado el interés por mejorar la valoración periódica de los pacientes, en la búsqueda de una medicina personalizada, que en el asma se hace especialmente fundamental. Por ello, es esencial la validación de algún marcador objetivo, que indique el control de la enfermedad y que, además, suponga un cambio en la actitud terapéutica del clínico en caso de la ausencia de estabilidad. Para ello se presenta este estudio cuyo objetivo fundamental es valorar la utilidad de la medición de los eosinófilos en el esputo inducido, como marcador de control del asma grave de fenotipo eosinofílico.

Objetivos:

- Validez de la determinación de los eosinófilos en esputo, como marcador de exacerbaciones y control de la enfermedad.
- Validez de la determinación de los eosinófilos en esputo, como marcador para la realización de modificaciones en el tratamiento.
- Establecer un punto de corte en el porcentaje de eosinófilos en esputo que suponen un peor control clínico del paciente.
- Relación con otros marcadores de inflamación más usados habitualmente como el FeNO.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional prospectivo, llevado a cabo en la unidad especializada de asma del servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen Macarena entre enero de 2016 y octubre de 2019, con inclusión de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de asma grave establecido según el consenso ATS/ERS¹¹ a los que, previa firma de consentimiento informado, se les realizó un EI, mediante el procedimiento estándar recomendado por SEPAR¹².

Los pacientes elegidos se encontraban clínicamente estables o tras cuatro semanas de una exacerbación. Todos estaban en tratamiento con dispositivos inhalados que incluían alguna molécula de corticoide en el momento de la determinación. La mayoría habían iniciado un tratamiento monoclonal (anti-IgE o anti IL-5) al menos en los tres meses previos a la determinación.

Se descartaron pacientes embarazadas o con comorbilidades tales como insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad intersticial difusa, aspergilosis broncopulmonar alérgica, tuberculosis activa, infección bronquial crónica por bronquiectasias, y aquellos con incapacidad para realizar la técnica. No se estableció ningún protocolo específico para los pacientes tratados con fármacos biológicos, recibiendo sus dosis habituales.

Se recogieron variables demográficas (edad, sexo, índice de masa corporal y hábito tabáquico), respiratorias (función pulmonar mediante espirometría basal y posbroncodilatación), analíticas (Inmunoglobulina E total, eosinófilos en sangre periférica, vitamina D), comorbilidades, tratamiento (dosis de corticoides inhalados; siguiendo el esquema de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) (tabla1), dosis de corticoides orales y moléculas biológicas) y de control de enfermedad (FeNO, test de control del asma: *Asthma Control Test* (ACT) y test de adhesión a inhaladores (TAI); todos ellos medidos en el momento de la realización del EI.

Tabla 1: Dosis equivalentes de las diferentes moléculas de corticoides inhalados disponibles y clasificados según las dosis. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Disponible en: www.ginasthma.org

Corticoides inhalados	Dosis total (mcg)		
	Baja	Media	Alta
Dipropionato Beclometasona (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionato Beclometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	>320
Propionato de fluticasona (DPI o HFA)	100-250	>250-500	>500
Fluorato de fluticasona	<100	>100-200	>200
Fluorato de mometasona	110-220	>220-440	>440
Acetonido de triamcinolona	400-1000	>1000-2000	>2000

Para llevar a cabo el análisis, se tomaron como variables de resultado, las agudizaciones bronquiales tanto ambulatorias como hospitalarias, ciclos de corticoides orales e ingreso en unidad de cuidados intensivos en el año siguiente. Se definió como agudización asmática al episodio de broncoespasmo que se manifiesta con un aumento progresivo de la disnea, tos, sibilancias y opresión torácica asociados a la disminución del flujo espiratorio (FEV1 o PEF).

También se definió variable resultado, los cambios terapéuticos llevados a cabo. El método de selección de pacientes, medición de variables y seguimiento, se resumen en la **figura 1**. El trabajo sigue las recomendaciones de estudios observacionales STROBE. El proyecto fue aprobado por el CEIC del centro y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

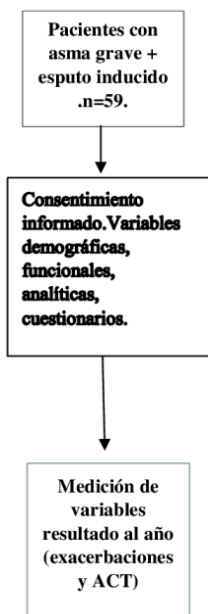


Figura 1: Diagrama de representación del estudio.

Métodos de medición: se realizó espirometría mediante espirómetro *Jaeger Viasys Mastercope*, realizando tres maniobras reproducibles, siguiendo las recomendaciones SEPAR y una cuarta tras la administración de salbutamol o ipratropio. Los valores de referencia se obtuvieron a partir de la ecuaciones de predicción recomendadas por la ATS/ERS, estableciendo el límite inferior en el 80% (Quanjer *et al*). La determinación del FeNO se realizó mediante Niox Vero de Biolink Medical con una única medición, con un punto de corte de 40 ppb para indicar inflamación eosinofílica. Todo ello se llevó a cabo en el laboratorio de función pulmonar de la unidad, acreditado para ello. La valoración del control de la enfermedad se llevó a cabo mediante el ACT, que es un cuestionario, que contiene cinco preguntas que se relacionan con la frecuencia de síntomas y la necesidad de uso de medicación de rescate, en las últimas cuatro semanas. Su puntuación oscila entre los cinco puntos, que indica un mal control, hasta los 25, que significaría un control total. Varios estudios, han establecido el punto de corte, que señalaría el control del asma en los 20 puntos. Por debajo de 15 puntos, la enfermedad estaría mal controlada¹³.

El TAI consiste en dos cuestionarios complementarios, uno de ellos compuesto por diez ítems (auto cumplimentado por el paciente), que identifica a los pacientes con pobre adherencia y su nivel, y otro de doce que orienta el patrón de adherencia, que introduce dos cuestiones relacionadas con los cuidados médicos. Respecto al de diez, que es el que se ha utilizado en el estudio, cada ítem se puntúa entre 1 (baja adherencia) y 5 (alta adherencia), pudiéndose obtener un total de 50 puntos, que señalaría una óptima adherencia, entre 46 y 49 puntos, adherencia intermedia y ≤ 45 , pobre adherencia¹⁴

Análisis estadístico: todos los datos y análisis estadísticos fueron procesados usando *SPSS Statistics* (IBM *SPSS Statistics for Macintosh*, version 24.0; IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y las cuantitativas se describieron como media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon usando la razón de verosimilitud o la prueba exacta de Fisher. Antes de las comparaciones, se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas usando la prueba de Shapiro-Wilk. Si los datos seguían una distribución normal, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes (2 medias) o el análisis de varianza, ANOVA (más de 2 medias). Para las distribuciones no normales se empleó la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Para las muestras pareadas se utilizó la prueba de Wilcoxon. La determinación del punto de corte se llevó a cabo mediante el cálculo y la representación de la curva ROC y el área debajo de la curva (AUC) y la elección del punto con mejor sensibilidad y menor número de falsos positivos (1- especificidad). Para medir la correlación entre dos variables cuantitativa continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Análisis descriptivo: fueron 59 pacientes los que cumplieron los criterios de inclusión, realizándose la técnica del esputo inducido en el laboratorio de función pulmonar mediante protocolo estándar.

En primer lugar, se analizaron las características demográficas, pudiendo describir el perfil de paciente incluido en el estudio, como mujer de mediana edad, sin hábitos tóxicos y sobrepeso, coincidiendo con lo descrito en otros estudios. Respecto a las variables de función pulmonar definieron un paciente tipo, con obstrucción moderada al flujo aéreo. La mayoría presentaron prueba broncodilatadora negativa, lo que podría indicar cierta remodelación de la vía aérea.

Respecto a las variables analíticas, la media de eosinófilos (Eo) en el esputo fue: $7,94 \pm 11,43\%$ y la de eosinófilos en sangre fue: $333,62 \pm 474,8$ células por mcl de sangre, suponiendo cifras elevadas, sin relación estadísticamente significativa entre ambas. Los valores de vitamina D estaban en los valores bajos de la normalidad, sin diferencias en función del valor de eosinófilos.

Respecto al tratamiento, la mayoría recibían dosis altas de corticoides inhalados y el 27,6% tomaban dosis equivalentes de prednisona de $14,16 \pm 14,3$ mg.

En relación con el control de enfermedad, en el momento inicial, el FeNo medio estaba por encima del límite de la normalidad y el ACT indicaba un mal control del asma. Todo ello se resume en la **tabla 2**.

Tabla 2: Tabla de variables demográficas, analíticas, funcionales respiratorias y de control de la enfermedad de los pacientes de la muestra.

VARIABLES	Media	Desviación estándar	Unidad
N= 59			
Edad	51,55	13,476	años
Sexo	Hombre: 35	Mujer: 65	%
IMC	27,40	4,642	Kg/m ²
Tabaquismo	Sí: 28,81%	No: 71,19%	
IPA	5,27	11,787	Paquetes/año
Eoesputo	7,94	11,430	%
Eosangre	333,62	474,787	µl
Ig E	389,43	436,372	KU/l
Vit D	24,12	9,272	ng/ml
FEV1 cc	1995,25	777,949	cc
FEV1 %	68,55	22,65	%
FVC cc	2872,07	949,598	cc
FVC %	77,80	21,195	%
ACT	16,12	5,617	puntos
TAI	49,57	1,444	puntos
FeNO	34,57	31,285	ppb
Agudizaciones	0,34	1,010	veces
CI	Dosis media: 22	Dosis alta: 78	%
CO	3,91	9,722	mg

Si se distribuyen los resultados según un punto de corte de 55 años, se observa un mayor patrón inflamatorio en los menores de esta edad ($p = 0,018$, Eo esputo: $9,43 \pm 12,905$). Respecto a las variables FeNO y eosinófilos en esputo, ambas presentaron una correlación negativa débil estadísticamente significativa ($p = 0,033$), con una fórmula del cálculo de la pendiente de $\text{FeNO} = 40,719 + (-0,763 \times \text{Eo esputo})$. La curva se muestra en la **figura 3**.

Tratamientos biológicos: a 42 pacientes (71,2%), se les administraba algún tratamiento biológico, siendo el mepolizumab el más frecuente (50%). En la **figura 2** se muestra la distribución, sin demostrar ninguno de ellos superioridad en relación con el control de la enfermedad.

TERAPIA BIOLÓGICA

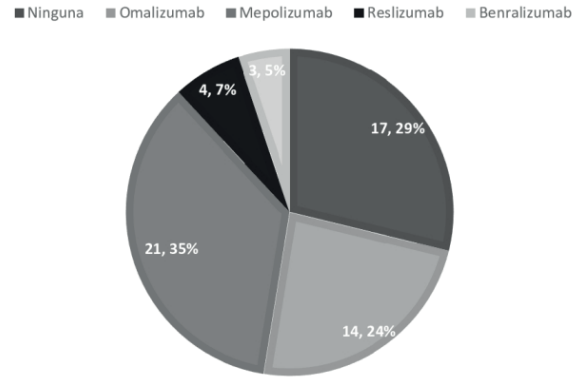
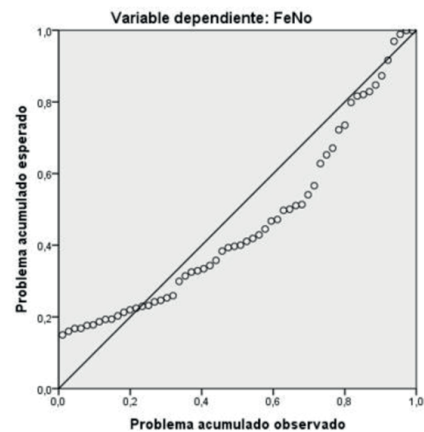


Figura 2: Representación gráfica de los diferentes tratamientos biológicos de la muestra de pacientes y su porcentaje sobre el total.



Resultados			
Coef corr. Pearson	-0,280	P=0,033	
Rho de Spearman	-0,350	P=0,007	
Modelo	Cte: 40,719	Eoesputo: -0,763	P < 0,001

Figura 3: Representación gráfica de la correlación entre los eosinófilos en esputo y el FeNO. FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico. Eo: Eosinófilos.

Se observó que aquellos pacientes tratados con estos fármacos presentaban menor conteo de eosinófilos en sangre ($p = 0,02$), mayor en esputo ($p = 0,04$) y recibían más dosis de corticoides orales ($p = 0,003$); además, en general, fueron más agudizadores ($p = 0,002$). Estos datos, junto con otros generales, se muestran en la **tabla 4**. En la **tabla 5**, se muestran las diferencias entre variables de pacientes tratados con omalizumab frente a los tratados con mepolizumab. En los segundos, se observó una correlación significativa entre las medidas de los eosinófilos en el EI y las variables de control de la enfermedad (ACT, corticoides orales y agudizaciones).

Tabla 4: Tabla comparativa de diferentes variables entre pacientes con y sin tratamiento biológico. IMC: Índice de Masa Corporal, ACT: test de control del asma; FEV1: Fracción exhalada durante el primer Segundo; FVC: Capacidad Vital Forzada; IgE: Inmuno globulina E; FeNO: Fracción exhalada de Óxido Nítrico.

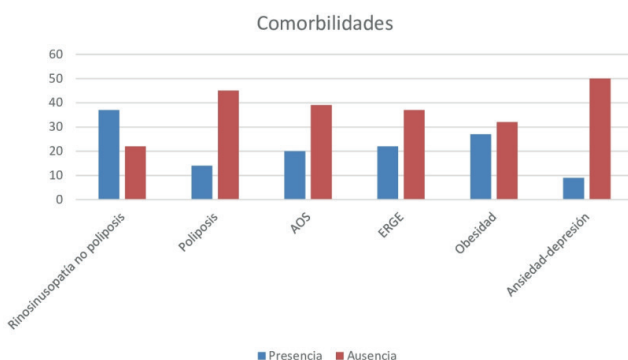
	Tratamiento biológico (n=42)	Sin tratamiento biológico (n=17)	Significación estadística
Eosinófilos en esputo	9,36±12,925	4,45±5,221	p=0,04
Edad	51,95±12,916	51,76±14,674	p=0,941
IMC	28,35±4,966	26,81±3,834	p=0,183
Paquetes-año	3,24±10,654	10,59±13,375	p=0,007
ACT	16,05±5,383	16,31±6,374	p=0,281
FEV1 cc	1910,49±767,072	2141,18±787,392	p=0,775
FEV1 %	65,65±23,998	73,06±17,894	p=0,176
FVC cc	2795,85±904,06	3060±1092,056	p=0,225
FVC %	76,66±23,498	79,88±15,504	p=0,128
IgE total	416,16±491,132	345,44±291,545	p=0,138
Eosinófilos sangre	174,76±299,188	743,35±593,18	p=0,022
Vitamina D	26,04±9,412	20,22±8,449	p=0,865
FeNO	30,68±30,04	43,94±33,148	p=0,682
Corticoides orales	5,43±11,235	0,25±1	p=0,003
Agudizaciones	1,31±1,932	0,24±0,970	p=0,001

Comorbilidades: las comorbilidades son un factor importante en el control del asma y en la aparición de agudizaciones. En este perfil de pacientes, los resultados reflejaron que las más frecuentes fueron las de la esfera otorrinolaringológica, siendo especialmente relevante, la poliposis nasal. El síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) se relacionó significativamente con el índice de masa corporal (IMC), ($p = 0,001$) y mayor dosis de corticoides orales ($p = 0,007$). En general, todas las comorbilidades aumentaban el riesgo de agudizaciones de forma estadísticamente significativa, a excepción de la obesidad. En el caso concreto de la poliposis nasal, en nuestra serie fueron menos agudizadores ($p = 0,017$), aunque si tenemos en cuenta el global de las rinosinusopatías presentaron mayor número de exacerbaciones ($p = 0,002$). Las comorbilidades en general y las presentes en los pacientes tratados con omalizumab y mepolizumab se representan en la **figura 4** y la **tabla 6**.

Tabla 5: Tabla que muestra los resultados en las diferentes variables, diferenciando Omalizumab y Mepolizumab, incluyendo las correlaciones con las variables de control de enfermedad, donde los eosinófilos en esputo, se muestran más útiles con Mepolizumab. IMC: Índice de Masa Corporal, ACT: test de control del asma; FEV1: Fracción exhalada durante el primer Segundo; FVC: Capacidad Vital Forzada; IgE: Inmunoglobulina E; FeNO: Fracción exhalada de Óxido Nítrico; Eo: eosinófilos.

	Omalizumab (n=14)	Mepolizumab (n=21)	Significación estadística.
Eosinófilos en esputo	12,46±12,697	9,86±14,767	p=0,942
Edad	48,92±14,003	54,24±10,784	p=0,302
IMC	29,54±6,333	27,33±4,211	p=0,091
Paquetes-año	1,31±3,25	2,52±4,771	p=0,079
ACT	16,31±4,922	17,10±5,924	p=0,108
FEV1 cc	1806,92±617,878	2085,50±843,093	p=0,55
FEV1%	62,69±26,467	68,3±25,895	p=0,615
FVC cc	2580,77±574,811	3115,50±1015,327	p=0,134
FVC%	77,55±27,551	77,9±23,624	p=0,413
IgE total	759,43±521,779	235,89±376,283	p=0,077
Eosinófilos sangre	334,62±478,968	102,86±136,02	p=0,015
Vitamina D	27,54±3,385	26,22±11,868	p=0,082
FeNO	18,31±14,608	33,55±33,457	p=0,038
Corticoides orales	7,50±17,516	4,17±6,390	p=0,008
Agudizaciones	1,31±1,437	1,10±2,211	p=0,688
Correlación Eoesputo- ACT	Coef Pearson:0,109	Coef Pearson:-0,498	p=0,723/ p=0,022
Correlación Eoesputo- CO	Coef Pearson:-0,410	Coef Pearson:0,619	p=0,186/ p=0,003
Correlación Eoesputo-Tandas CO	Coef Pearson:0,380	Coef Pearson:0,516	p=0,201/ p=0,017
Correlación Eoesputo-agudizaciones	Coef Pearson:0,183	Coef Pearson:0,496	p=0,549/ p=0,022
Correlación Eoesputo-agudizaciones año previo inicio tto	Coef Pearson:0,3	Coef Pearson:0,658	p=0,319/ p=0,001

Estadística de control de enfermedad mediante esputo inducido: los pacientes con cifras menores del punto de corte de 16 puntos en el ACT presentaron claramente mayor número de eosinófilos en esputo ($p = 0,000$), una cifra menor en el TAI (test de adhesión a inhaladores; $p = 0,006$), realizaron más tandas de corticoides orales ($p = 0,031$) y, globalmente, mayor número de agudizaciones ($p = 0,045$). Se realizó un análisis cuantitativo mediante curvas ROC, para relacionar los valores obtenidos en el EI con aquellas variables clínicas de control de la enfermedad a lo largo del año siguiente, con el objetivo primario de obtener un punto de corte a partir del cual aumentan las agudizaciones y el uso de tandas de corticoides orales, obteniendo los resultados que se expresan en la **figura 2** con sus respectivos puntos de corte.



	Omalizumab	Mepolizumab	Significación estadística
Rinosinusopatía no poliposis	n=5	n=15	p=0,08
Poliposis	n=1	n=5	p=0,37
AOS	n=4	n=10	p=0,477
ERGE	n=2	n=9	p=0,14
Obesidad	n=8	n=11	p=0,728
Ansiedad-depresión	n=0	n=5	p=0,132

Figura 4 y Tabla 6: Gráfico de comorbilidades generales y tabla comparativa de las comorbilidades comparando Omalizumab y Mepolizumab. AOS: Apnea Obstructiva del Sueño; ERGE: Enfermedad por reflujo Gastroesofágico.

La relación era aún mayor cuando se seleccionaban aquellos pacientes en tratamiento con fármacos biológicos y con corticoides inhalados (CI) a dosis altas, como se refleja en la **figura 2**, presentando un área bajo la curva mayor y por tanto con mayor significación estadística (0,724 frente a 0,853). También se analizaron las curvas obtenidas en los pacientes tratados en concreto con mepolizumab, dado que fue el fármaco más usado en esta serie, se mostró un área bajo la curva de 0,90 (IC 95% 0,77-1; p = 0,004) y un punto de corte de 4,45% para una sensibilidad del 100% y una especificidad del 73,3%.

Cambios terapéuticos según variable esputo inducido y control de la enfermedad: los pacientes que se encontraban con un tratamiento biológico previo a la realización del EI, supusieron un 44,3% (27). Tras la determinación del valor del EI, se produjo un cambio terapéutico en el 62,3% (38). Los cambios que se realizaron y su porcentaje se muestran en la **tabla 3**. Fue destacable, que la modificación más frecuente, fue el inicio de terapia biológica (36,06%). La realización de cambios en el tratamiento de los pacientes se tradujo en un descenso del número de agudizaciones (p < 0,001). El porcentaje

de eosinófilos en el EI supuso un marcador para realizar modificaciones terapéuticas (p = 0,043). Para la mayoría de los pacientes con tratamiento biológico previo, el EI contribuyó a la decisión clínica de realizar cambios (p < 0,001). No se observaron diferencias en este sentido respecto al tratamiento monoclonal utilizado. Respecto a la percepción del control de la enfermedad del paciente, medido por el cuestionario ACT, se observó una mejoría en la puntuación estadísticamente significativa (p < 0,001), con una media de 2,65 ± 4,64 puntos.

DISCUSIÓN

Hoy, el EI es el único método directo no invasivo, que permite la valoración de las células inflamatorias que se relacionan con el asma¹⁰. Ya desde el año 1997, con el estudio de Ronchi, *et al.* se sugirió como un marcador de monitorización de la enfermedad³⁰. El efecto del tratamiento con corticoides inhalados (CI) en el número de eosinófilos en EI en nuestra investigación, muestra una tendencia a reducirlos, sobre todo en los que toman dosis elevadas. En la mayor parte de estudios realizados, se cuantificó tras un periodo de lavado de corticoides o previo a iniciarlos¹⁴; no obstante, existen algunos que reflejan una tendencia similar a la nuestra^{15, 16}. Es conveniente aclarar, que los pacientes de este estudio, se encontraban en tratamiento con estos en el momento de la recogida de la muestra, lo que permitiría reflejar el efecto en vida real y aportaría entidad a esta investigación.

Por otra parte, varios metaanálisis publicados, han sugerido el beneficio de la monitorización de los eosinófilos en el EI para establecer modificaciones en el tratamiento, que se reflejasen en la reducción de las exacerbaciones, siendo superior al beneficio observado monitorizando las variables clínicas^{11, 12}. La principal novedad que incluye la presente investigación, es la inclusión de pacientes con tratamientos biológicos y su utilidad en la toma de decisiones. En 2017, Demarche, *et al.* relacionó las fluctuaciones en el conteo de eosinófilos en esputo (incrementos entre 3,5 y 4,3%) con el control del asma, medido en el cuestionario ACQ (*Asthma Control Questionnaire*)⁶, sin llegar a establecer una cifra de referencia que indicase estabilidad de la enfermedad. En este estudio observacional prospectivo, encontramos un punto de corte asociado a un peor control del asma, sensiblemente mayor a otros previos, en los que se estableció en el 3%⁴, aportando su uso en práctica clínica. De igual modo, es interesante destacar, que el corte presenta una fuerza estadística mayor cuando se seleccionaron pacientes en tratamiento con biológicos y CI a dosis altas, lo que reflejaría a un perfil de paciente grave, donde sería de mayor utilidad.

En nuestra serie de casos, como se ha señalado anteriormente, el 71% se encontraban en tratamiento con algún fármaco monoclonal, correspondiendo en su mayoría a mepolizumab. En los resultados expuestos, los pacientes tratados con biológicos presentaron mayor conteo de eosinófilos en esputo. Dado que el mayoritario fue el mepolizumab; se podría explicar por la propia cinética del eosinófilo, que según algunos trabajos, permanecen más tiempo en las vías respiratorias que en la sangre²⁷.

Para la indicación y monitorización de la anti-interleucina 5, se ha utilizado el conteo de eosinófilos en sangre periférica, bajo el umbral de las 150 células/microlitro y las variables clínicas²⁸. Con este estudio, se sugiere el empleo del porcentaje de eosinófilos en el E como biomarcador válido para el seguimiento de la eficacia de estos fármacos y en especial del mepolizumab. Por otro lado, la relación de marcadores inflamatorios en el E con otras medidas de estimación indirecta (FeNo, proteína catiónica eosinofílica o eosinofilia sérica) ha sido controvertida, con estudios que han sugerido una correlación positiva¹⁷⁻¹⁹, otros negativa²⁰ y otros con resultado discordante⁷.

En nuestro estudio se ha establecido una correlación negativa, sugiriendo que el FeNo no sería un marcador óptimo para el seguimiento de este perfil de pacientes, sobre todo los tratados con mepolizumab. La explicación más plausible, es que el FeNo está mediado por la IL-13 y la IL-4, que se relacionan con la estimulación de la Inmunoglobulina E y la estimulación de colonias de mastocitos, no reflejando efecto directo sobre el eosinófilo, que supone su principal diana²⁹. Añadido a los resultados aportados, como subanálisis, respecto a la edad, los pacientes mayores tienden a presentar un mayor perfil inflamatorio en el esputo (eosinófilos, neutrófilos e interleucina-6) y, por tanto, peor control de la enfermedad que los jóvenes¹³. Según los resultados aportados, indicarían lo contrario; los pacientes menores de 55 años presentaron mayor inflamación y se agudizaron más, suponiendo, con todas las limitaciones, un giro a lo publicado hasta ahora al respecto.

Con relación a las comorbilidades, el asma se asocia con frecuencia a complicaciones rinosinuales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, apnea del sueño, trastornos tiroideos o depresión y ansiedad^{21, 22}. En el grupo de asma grave, es fundamental su control²³. En los datos mostrados, existe una tendencia a que los pacientes con eosinofilia en esputo y en sangre periférica presenten mayor ansiedad y depresión, pero parece que esto no influyó en su percepción de la enfermedad; sin

embargo, resultaría contradictorio, ya que presentaron mayor número de agudizaciones, que estaría acorde con lo publicado hasta el momento. Como explicación a esto, resaltamos las limitaciones de los cuestionarios auto cumplimentados por el paciente.

Los pacientes obesos, presentan en general más síntomas, más exacerbaciones y peor calidad de vida²⁴. En nuestro caso, la obesidad no supuso un factor que incrementase las agudizaciones, incluso presentaron niveles de FeNo menores, lo que va en la dirección contraria a estudios anteriores. La rinitis es un factor que se asocia a mal control del asma²⁵, lo que se corrobora con nuestros resultados; sin embargo, en el concreto de la poliposis nasosinusal obtuvimos lo contrario. Esto puede deberse al impacto positivo de los fármacos biológicos sobre esta entidad concreta, ampliamente desarrollado en la literatura.

Respecto a la percepción de control de la enfermedad por parte del paciente, se ha observado con anterioridad una relación entre la puntuación del ACT con la función pulmonar, el uso de medicación de rescate, exacerbaciones, calidad de sueño y trabajo y la productividad²⁶. Los datos aportados van en esa dirección, reflejando que aquellos con un ACT que indicaban falta de control presentaron valores mayores de eosinófilos en esputo, tuvieron una adhesión menor al tratamiento y, globalmente, agudizaron más, reflejando su validez como factor subjetivo del control de enfermedad, como se refleja en esta investigación.

A pesar de nuestros resultados, el estudio presenta varios sesgos. En primer lugar, el número de pacientes es pequeño y se trata de un estudio observacional. Los datos no serían generalizables a todos los pacientes asmáticos, sino a un grupo muy concreto de ellos que, como hemos explicado, serían los graves de perfil eosinofílico, especialmente los tratados con monoclonales. No se ha podido tener en cuenta el impacto del tratamiento con biológicos sobre el porcentaje de eosinófilos, ya que los pacientes ya estaban siendo tratados al menos durante los tres meses previos, al igual que ocurre con el tratamiento oral con corticoides, respecto al que además desconocemos la dosis de inicio y si los pacientes se encontraban en desescalada. A pesar de ello, los resultados respecto al control de la enfermedad son bastante similares a los de estudios anteriores.

CONCLUSIONES

La determinación de eosinófilos en esputo en la práctica clínica, puede ser un indicador objetivo del control del asma grave que facilite la toma de decisiones clínicas, especialmente en pacientes tratados con fármacos biológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- GEMA 4.4- Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Comité Ejecutivo de la GEMA; 2019.
- Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractor y asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 896-902.
- Barril S, Sebastián L, Cotta G et al. Utilidad del esputo inducido en la práctica clínica habitual. *ArchBronconeumol.*, 52 (2016) pp.250-255.
- Suárez-Cuartín G, Crespo A, Mateus E et al. Variabilidad del fenotipo inflamatorio del asma en el esputo inducido. Frecuencia y causas. *ArchBronconeumol*. 52 (2016) pp.76-81.
- Prieto L. El esputo inducido como método para el estudio de la inflamación bronquial. *ArchBronconeumol*. 47 (2011) pp.323-24.
- R. Green, C.E. Brightling, S. McKenna et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet*, 360 (2002), pp. 1.715-1.721.
- Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy. *Lancet RespirMed*. 2015; 3: 824-5.
- Chlumsky I, Striz I, Terl Mel et al. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res*, 34 (2006), pp. 129-139.
- Sophie F, Demarche MP, Florence N et al. Asthma control and sputum eosinophils: a longitudinal study in daily practice. *J Allergy Clin ImmunolPract*, 5(2017), pp 1.336-43.
- Malerba M, Ragnoli B, Randaeli A et al. Usefulness of Exhaled Nitric Oxide and Sputum Eosinophils in the Long-term Control of Eosinophilic Asthma. *Chest*, 134 (2006), pp. 734-39.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 43 (2014), pp. 343-373.
- Almonacid C, Macida V, Briones A et al. Inflamometría en asma y cómo medir la inflamación bronquial. Manual SEPAR de procedimientos. (2015), pp. 31-46.
- Jia CE, Zhang HP, Lv Y et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(3): 695-703.
- Plaza V, Giner J, Calle M et al. Impact of patient satisfaction with his or her inhale ron adherence and asthma control. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 18; 39(6): 437-444.
- Spahn JD. Asthma biomarkers in sputum. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 Aug; 32(3), pp 387-399.
- Kansal P, Nandan D, Agarwal S et al. Correlation of induced sputum eosinophil levels with clinical parameters in mild and moderate persistent asthma in children aged 7-18 years. *J Asthma*. 2018 Apr; 55(4): 385-390.
- Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1.459-64.
- Cowan DC, Cowan JO, Palmay R et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010; 65: 384-90.
- Jayaram L, Pizzichini E, Lemièrre C et al. Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. *Thorax* 2005; 60: 100-5.
- Bacci E, Cianchetti S, Ruocco L et al. Comparison between eosinophilic markers in induced sputum and blood in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1.237-43.
- Basyigit I, Yildiz F, Kacar Ozkara S et al. Effects of different antiasthmatic agents on induced sputum and eosinophil cationic protein in mild asthmatics. *Respirology* 2004; 9: 514-20.
- Strunk RC, Szefer SJ, Phillips BR et al. Relation ship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112; 883-892.
- Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-95.
- Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 1.391-1.395.
- Obata H, Dittrick M, Chan H et al. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthma reaction in patient with western red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 489-495.
- Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011; 5(3): 377-93.
- Hassani M, Tak T, Van Aalst C et al. Differential effects of short- and long-term treatment with mepolizumab on eosinophil kinetics in blood and sputum in eosinophilic asthma. *iScience*. 2021; 24(8): 102913. doi: 10.1016/j.isci.2021.102913.
- Yancey SW, Keene ON, Albers FC et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(6): 1.509-1.518. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.005.
- Soto Campos JG. Asma. Los monoclonales que vienen. *Rev. Asma*. 2016; 1(3): 69-81.
- Ronchi MC, Piragino C, Rosi E et al. Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma? 1997; 10: 1.809-1.813. Doi:10.1183/09031936.97.10081809.

AGRADECIMIENTOS:

A todos los pacientes que participaron en el estudio por su contribución a la mejora de su calidad de vida y a la unidad de asma del Hospital por su afán de incrementar el conocimiento de la enfermedad.

ASMA Y BRONQUIECTASIAS: RELACIONES PELIGROSAS

A. Padilla Galo¹, M. Pérez Morales², B. Valencia Azcona¹, M. Rubio Moreno¹, C. Oliveira Fuster³.

¹H. Costa del Sol.

²H. Costa del Sol y Universidad de Cádiz.

³Servicio de Neumología, IBIMA (Instituto de Investigación Biomédica de Málaga), Hospital Regional Universitario de Málaga.

Artículo elaborado gracias a Beca Neumosur nº 3/2017.

Palabras clave: Asma, bronquiectasias, revisión.

ASTHMA AND BRONCHIECTASIS: DANGEROUS LINKS

Palabras clave: Asthma, bronchiectasis, review.

INTRODUCCION

Según la Guía Española del Asma (GEMA)¹ el asma es un síndrome heterogéneo, cuyas características distintivas incluyen la inflamación crónica de la vía aérea, la obstrucción variable al flujo aéreo, la hiperreactividad bronquial y cambios estructurales en las vías respiratorias inferiores².

Se estima que actualmente más de 300 millones de personas padecen asma en el mundo³ y su prevalencia va en aumento. Es importante señalar que el asma supone, además de un problema de salud de primer orden, un importante coste económico al sistema sanitario público, que se estima en cerca de 1.500 millones de euros anuales, un 2% del total de los recursos destinados a la sanidad pública⁴, debiéndose gran parte del gasto al mal control de la enfermedad. Por ello, en las guías de manejo del asma^{1,3} se insiste en la importancia de la identificación y tratamiento adecuado de las comorbilidades y otras enfermedades relacionadas, para mejorar el control.

Entre las enfermedades relacionadas con el asma se encuentran las bronquiectasias, que se definen como una enfermedad bronquial inflamatoria crónica con dilatación irreversible de la luz bronquial y que pueden producirse por diferentes causas. Clínicamente suelen presentarse con tos y expectoración crónica, así como con agudizaciones recurrentes de perfil infeccioso. Pueden cursar con infección bronquial crónica y un declive progresivo de la función pulmonar, todo lo cual puede derivar en un deterioro de la calidad de vida y un incremento en la morbimortalidad⁵.

Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística son la tercera enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria en frecuencia, después del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se relacionan estrechamente con ambas⁵. Actualmente nos encontramos con un importante aumento de la incidencia de bronquiectasias, tal vez debido a la creciente longevidad de la población, la mayor cronicidad de las patologías generadoras, la mayor sensibilización de los profesionales ante esta patología (por lo que se buscan activamente, por ejemplo en el asma y la EPOC) y, sobre todo, al gran avance de las técnicas de imagen y el mayor uso de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) para confirmar su diagnóstico⁵.

El asma y las bronquiectasias pueden coexistir en un mismo paciente (síndromes de solapamiento u overlap), ya sea por casualidad, por ser ambas enfermedades muy prevalentes o porque posiblemente podrían asociarse de algún modo, si bien hasta la fecha no ha conseguido establecerse una relación de causalidad entre ellas.

Aunque diferentes, estas 2 enfermedades comparten características funcionales y clínicas similares que, en la práctica, pueden conducir a un diagnóstico erróneo a favor del asma y una subestimación de las bronquiectasias. De hecho, el "gold estándar" para el diagnóstico de bronquiectasias es la TCAR de tórax, que no está indicada de forma rutinaria en pacientes asmáticos y, por lo general, se realiza sólo en asma grave no controlada y en otros casos seleccionados.

Recibido: 07.09.2022 Aceptado: 27.09.2022

Dra. Alicia Padilla Galo
aliciapadillaqalo@gmail.com

Por el contrario, el diagnóstico de asma se basa principalmente en criterios funcionales cuya especificidad es baja, debido a que, por ejemplo, la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea también se puede observar en otras enfermedades como la EPOC y las bronquiectasias; esto puede dar lugar a un diagnóstico erróneo y a un retraso del tratamiento⁶.

Por ello, existe un creciente interés en el diagnóstico de las bronquiectasias en los pacientes con asma para, entre otros aspectos, valorar las repercusiones clínicas, pronósticas y terapéuticas de la presencia de bronquiectasias en los pacientes con asma, ya que estos solapamientos hacen aun más complejos el manejo y el éxito terapéutico de ambas patologías.

FISIOPATOLOGÍA

El asma y las bronquiectasias tienen una fisiopatología diferente. El asma se caracteriza por una inflamación eosinofílica de la vía aérea, mientras que las bronquiectasias se caracterizan por una intensa inflamación neutrofílica de las vías respiratorias con colonización de bacterias patógenas. Las dos enfermedades a menudo muestran manifestaciones clínicas similares, resultando complicado diferenciarlas⁷.

Las bronquiectasias son la consecuencia de un círculo vicioso complejo de inflamación, infección y lesión del sistema mucociliar, con diferencias según la etiología específica que desencadene la alteración inicial^{8, 9}. Los trabajos que tratan de explicar la inflamación de las vías respiratorias en las bronquiectasias proponen un modelo de inflamación en el que predominan los neutrófilos y altas concentraciones de moléculas quimiotácticas de neutrófilos¹⁰. La falta de resolución del binomio inflamación-infección produce una situación de cronicidad y destrucción de la pared bronquial con reparación de la misma y lesiones irreversibles. Sin embargo, parece que mientras que la presencia de inflamación (y sus consecuencias) es una condición *sine qua non* para la génesis de bronquiectasias, no lo es la infección bronquial. Así, en pacientes con artritis reumatoide, o en las primeras fases de la fibrosis quística, donde no se demuestra una infección bronquial, ya pueden observarse bronquiectasias¹⁰.

Aunque son dos enfermedades diferentes, el asma y las bronquiectasias comparten algunos aspectos comunes como la inflamación crónica, la hipersecreción de moco, el estrés oxidativo y la remodelación de la vía aérea. Debido a estas similitudes, es posible plantear la hipótesis de un vínculo causal entre estas 2 enfermedades (aunque esto aún no ha sido demostrado), donde los principales protagonistas son el moco y la inflamación⁶.

Las secreciones bronquiales, la alteración del aclaramiento mucociliar y la obstrucción al flujo aéreo pueden contribuir a empeorar los síntomas y aumentar la mortalidad^{11, 12}. El moco de los pacientes con asma bronquial es más viscoso que el de los pacientes con bronquiectasias. Estas características del moco, junto con la fragilidad epitelial asociada con la pérdida de células ciliadas, una hiperplasia significativa de las células caliciformes y la inflamación crónica, comprometen el aclaramiento mucociliar y causan el engrosamiento de la pared bronquial y la obstrucción al flujo aéreo. La inflamación crónica observada en el asma bronquial grave, en particular la inflamación eosinofílica, es responsable de la hipertrofia glandular con hipersecreción de moco, que es uno de los elementos esenciales de la obstrucción bronquial, especialmente a nivel de la vía aérea pequeña. El daño de la pared bronquial, caracterizado por la destrucción de los cilios y del epitelio bronquial, también inducida por proteínas catiónicas de los eosinófilos, como la peroxidasa de eosinófilos, las enzimas proteolíticas (tripsina) y las metaloproteasas, también puede justificar la alteración del aclaramiento mucociliar, que a su vez es responsable del impacto mucoide, que se asocia a una enfermedad más grave. Además, tanto en el asma como en las bronquiectasias se ha demostrado un deterioro de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), con la consiguiente degradación de la matriz extracelular, la destrucción tisular y la remodelación de las vías respiratorias con la pérdida de la estructura fisiológica¹³. En cualquier caso, la relación entre los marcadores inflamatorios y el daño estructural directo aún no está clara.

En conclusión, es posible plantear la hipótesis de que el moco, asociado con una menor actividad de fagocitosis observada en los pacientes asmáticos, podría desempeñar un papel en la patogenia y el mantenimiento de las bronquiectasias y podría desencadenar un círculo vicioso similar al de Cole, donde la inflamación crónica representa el *primum movens* del remodelado bronquial. Esta remodelación es, entonces, responsable de la aparición de bronquiectasias a través del desequilibrio entre las MMP, lo que podría causar a largo plazo una destrucción tisular y, en consecuencia, una remodelación de las vías respiratorias asociada con daños bronquiales que pueden evolucionar a bronquiectasias⁶.

Además, el reflujo gastroesofágico, los déficits inmunitarios y la rinosinusitis crónica, podrían ser también factores que condicionaran la presencia de bronquiectasias y de asma.

PREVALENCIA DEL SOLAPAMIENTO DE ASMA Y BRONQUIECTASIAS

Desde los años noventa sabemos que el asma y las bronquiectasias pueden coexistir en un alto porcentaje de pacientes¹⁴, pero es ahora, probablemente a la vista de los resultados de los estudios sobre la relación entre EPOC y bronquiectasias, cuando el tema ha comenzado a resurgir con fuerza. Sin embargo, la mayoría de los trabajos se han centrado en valorar la prevalencia, aunque con diferentes diseños metodológicos, normalmente retrospectivos y con la inclusión de sesgos importantes, lo que conlleva resultados muy heterogéneos, encontrando bronquiectasias en porcentajes muy variables, que van desde el 2% hasta el 80% de los casos. No obstante, estudios con mejor diseño metodológico observan una prevalencia de bronquiectasias en asma grave alrededor del 30%^{15, 16}.

Así, en 1990, Neeld *et al.*¹⁴, además de demostrar que la TCAR es útil en el diagnóstico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), encontraron bronquiectasias cilíndricas en el 15% de los lóbulos pulmonares de los pacientes asmáticos que no tenían ABPA, lo que sugería una alta prevalencia de bronquiectasias en ellos. Tras este hallazgo no esperado, diversos estudios han observado un aumento de la prevalencia de bronquiectasias en los pacientes con asma (especialmente en las formas graves). Del mismo modo, en 1992, en el primer estudio diseñado para valorar las bronquiectasias en pacientes con asma, Paganin *et al.*¹⁷ encontraron bronquiectasias en 32 de los 57 asmáticos estudiados; los sujetos con mayor gravedad del asma fueron los que presentaron más alteraciones irreversibles en la TCAR, como bronquiectasias, engrosamiento bronquial y enfisema.

Otros trabajos posteriores han confirmado la presencia de bronquiectasias en los pacientes con asma, con una mayor prevalencia en las formas más graves de asma¹⁸.

Para intentar evitar los sesgos anteriormente comentados en estudios previos, Padilla-Galo *et al.*¹⁶ incluyeron prospectivamente a 398 pacientes no fumadores con asma moderada y grave no controlada en seguimiento en una unidad especializada de asma de alta complejidad, acreditada por la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR). A todos ellos se les realizó TCAR, y se obtuvieron hallazgos relevantes. Por ejemplo, el 28,4% de los pacientes con asma presentaba bronquiectasias (un 20,6% con asma moderada frente a un 33,6% con asma grave; $p < 0,001$). En la **tabla 1** se muestran los principales estudios de prevalencias de bronquiectasias en asma.

Tabla 1: Principales estudios de prevalencia de bronquiectasias en asma

Autores y año de publicación	Nº pacientes	Inclusión de fumadores	Gravedad de asma	% Bronquiectasias	Factores relacionados
Paganin <i>et al.</i> 1992	57 asma. 10 sanos.	No	Diferentes grados	56	- Gravedad de la asma
Grenier <i>et al.</i> 1996	50 asma. 10 sanos.	Sí	Diferentes grados	28,5	- Gravedad de la asma
Paganin <i>et al.</i> 1996	126 (70 alérgicos y 56 no alérgicos)	No	Diferentes grados	20-80	- Gravedad de la asma. - Asma no alérgica.
Gupta <i>et al.</i> 2009	467 (185 con TCAR)	Sí	Grave	40	- Tiempo de evolución del asma. - FEV1/FVC < 75% - Gravedad de la asma. - Tiempo de evolución del asma.
Machado <i>et al.</i> 2009	33 asma.	No	Diferentes grados	45,9	- Tiempo de evolución del asma.
Dimakou <i>et al.</i> 2018	40 asma.	Sí	Grave	67,5	- Expectoración crónica. - Infección bronquial. - Uso de antibióticos
Coman <i>et al.</i> 2018	184 asma.	Sí	Grave	47	- Reflujo gastroesofágico. - Dermatitis atópica (factor protector).
Padilla-Galo <i>et al.</i> 2018	398 asma.	No	Moderada y grave no controlada	Moderada: 20,6 Grave: 33,6	- Gravedad de la asma. - Expectoración crónica. - Episodio previo de neumonía. - Niveles más bajos de FeNO.
García-Clemente <i>et al.</i> 2020	108 asma.	Sí	Grave	35	- Tiempo de evolución del asma. - Edad. - Obstrucción al flujo aéreo. - Ingresos hospitalarios.
Bendien <i>et al.</i> 2020	91 asma.	Sí	Grave	18,7	- Tiempo de evolución del asma. - Sensibilización a A. <i>Fumigatus</i> . - Cultivo de esputo positivo. - Pílipos nasales
Sheng <i>et al.</i> 2021	176 asma y rinosinusitis crónica	Sí	Diferentes grados	40,91	- \geq 1 agudización grave de asma en el último año. - Recuento de eosinófilos en sangre. - FEV1% postbroncodilatador
Crimi <i>et al.</i> 2021	113 asma T2	Sí	Grave	44,2	- Expectoración crónica - Rinosinusitis crónica - Corticoides dependencia
Ma D <i>et al.</i> 2021	224 asma	Sí	Moderado y grave	34,8	- Edad - Asma grave

Fuente: elaboración propia

En relación a los fenotipos, se ha observado que el fenotipo de asma eosinofílica de inicio en la edad adulta parece presentar la mayor prevalencia de bronquiectasias en los pacientes con asma¹⁹.

TIPO DE BRONQUIECTASIAS EN EL ASMA

Las bronquiectasias relacionadas con el asma suelen ser cilíndricas^{16, 20}, y se presentan en todos los niveles de gravedad del asma; sin embargo, las varicoides y quísticas suelen ser raras y sólo se encuentran en las formas de asma más graves.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que es relativamente frecuente detectar dilataciones bronquiales en pacientes con asma, especialmente en pacientes no controlados, que pueden tener características radiológicas similares a las bronquiectasias pero que deben distinguirse de ellas, ya que estas dilataciones bronquiales en el asma suelen ser reversibles y las bronquiectasias son irreversibles.

Recientemente se han publicado los criterios para el diagnóstico de bronquiectasias en adultos²¹, que proponen que sólo aquellas dilataciones bronquiales que se asocien a síntomas compatibles con esta enfermedad (tos y expectoración crónica, infecciones recurrentes...) puedan ser consideradas bronquiectasias reales.

IMPACTO DE LA PRESENCIA DE BRONQUIECTASIAS EN LOS PACIENTES CON ASMA

El papel de las bronquiectasias en la evolución natural del asma bronquial aún no se conoce completamente, pero recientemente se ha publicado un meta-análisis de más de 1.000 asmáticos, donde se observa que los pacientes con asma y bronquiectasias son mayores, con mayor tiempo de evolución del asma, con peor función pulmonar, mayor gravedad del asma y más agudizaciones, en comparación con los asmáticos sin bronquiectasias²².

Además, otros estudios observan como los pacientes con asma y bronquiectasias presentan mayor prevalencia de tabaquismo¹⁵, obstrucción fija al flujo aéreo¹⁵, sinusitis crónica²³, poliposis nasal²³⁻²⁵, expectoración crónica^{16, 23}, purulencia en el esputo¹⁶ y corticodependencia²³. En la **tabla 2** se exponen las principales características de los pacientes con asma y bronquiectasias. Por otro lado, se han encontrado correlaciones positivas entre la presencia de pólipos nasales y la gravedad de las bronquiectasias y correlación negativa con el FEV1²⁵.

Tabla 2: Características de los pacientes con asma y bronquiectasias

Características generales	Edad avanzada Mayor duración del asma
Características clínicas	Presencia de expectoración crónica Mayor número de agudizaciones. Mayor gravedad del asma No siempre alergia / atopía
Características funcionales	Peor obstrucción al flujo aéreo (FEV ₁ /FVC y FEV ₁ %) La reversibilidad no siempre está presente Mayor deterioro funcional a lo largo del tiempo.
Características microbiológicas	Esputo generalmente mucopurulento Mayor prevalencia de MPP Mayor prevalencia de Pseudomonasaeruginosa, Haemophilusinfluenzae y hongos
Características del tratamiento	Peor respuesta a ICS Mejor respuesta a los antibióticos. Buena respuesta a los macrólidos (tratamiento agudo y crónico) Mayor necesidad de esteroides sistémicos. Los mucolíticos pueden estar indicados
Marcadores inflamatorios	Inflamación principalmente neutrofílica Niveles más bajos de FeNO con respecto a la población con asma Niveles más altos de FeNO respecto a población sana
Factores pronósticos	Aumento de la mortalidad Mayor riesgo de agudizaciones Mayor riesgo de hospitalización

FeNO, óxido nítrico exhalado; FEV₁, volumen espiratorio forzado en 1 segundo; FVC, capacidad vital forzada; ICS, corticoides inhalados; PPM, microorganismos potencialmente patógenos.

Tomada y modificada de: Crimi C, Ferri S, Campisi R, Crimi N. The Link between Asthma and Bronchiectasis. State of the Art. Respiration. 2020;99(6):463-76.

Sin embargo, no está claro cómo la presencia de asma en pacientes con bronquiectasias, en comparación con otras causas de bronquiectasias, puede influir en el curso de la enfermedad.

Estudios con FeNO:

Son muy escasos los estudios que valoran el papel de la FeNO en los pacientes con asma y bronquiectasias. Está bien establecido que los niveles elevados de FeNO en los asmáticos se correlacionan con la inflamación en las vías respiratorias.

Chen *et al.*²⁶ intentaron distinguir a los asmáticos de los no asmáticos mediante la medición de FeNO en una cohorte de 99 pacientes con bronquiectasias (20 de ellos también asmáticos). Estos autores observaron niveles más altos de FeNO en los sujetos con asma y bronquiectasias frente a los que tenían bronquiectasias, pero no asma (40 ± 20 frente a 21 ± 10; p < 0,05). Además, demostraron que el nivel de FeNO es un buen predictor para diferenciar entre bronquiectasias con asma y bronquiectasias sin asma, estableciendo el punto de corte en 22,5 ppb. En el estudio de Padilla-Galo.¹⁶ se observa que la presencia de bronquiectasias en pacientes con asma se relacionaba con niveles más bajos de FeNO, estableciendo su punto de corte en 20,5 ppb.

Del mismo modo, un estudio realizado en pacientes con bronquiectasias objetivó que los niveles de FeNO e interleucina-13 y la reversibilidad a la broncodilatación son más altos en pacientes con bronquiectasias e inflamación eosinofílica concomitante (o una inflamación mixta eosinofílica-neutrofílica), como se observa en los pacientes asmáticos²⁷. Por tanto, es concebible que los niveles de FeNO sean un parámetro válido para identificar pacientes asmáticos y pacientes con bronquiectasias (niveles más bajos de FeNO en comparación con pacientes asmáticos solamente) y pacientes con bronquiectasias con síntomas asmáticos (niveles de FeNO más altos en comparación con pacientes con bronquiectasias solamente).

Estudios sobre agudizaciones y mortalidad:

En los últimos años ha resurgido el interés en valorar el impacto de la coexistencia de asma y bronquiectasias en las exacerbaciones. Así, en estudios de 2007 y 2014^{28, 29}, con sesgos importantes como no realizar TCAR a todos los pacientes, observaron que los asmáticos con bronquiectasias presentaban mayor tiempo de evolución de la enfermedad²⁸, peor función pulmonar²⁸, más expectoración crónica²⁸, mayor número de agudizaciones²⁹, más visitas al servicio de urgencias²⁹, más ingresos hospitalarios²⁸ y mayor uso de corticoides orales²⁹ que los pacientes sólo con asma. Estudios más recientes y con menos sesgos confirman estos resultados, demostrando que los asmáticos graves con bronquiectasias presentan una mayor tasa de agudizaciones del asma^{16, 24, 25, 30}, más asistencias a urgencias¹⁶, mayor consumo de antibióticos¹⁶ y un mayor número de ingresos hospitalarios que los que no las tienen³¹. Además, encontraron que los pacientes con asma y bronquiectasias tenían un peor control del asma³⁰, peor calidad de vida²⁴ y peor función pulmonar^{16, 24, 25, 30}.

Por otra parte, Mao *et al.*³² y Ferri *et al.*³³ valoraron las agudizaciones en una cohorte de pacientes diagnosticados de bronquiectasias mediante TCAR, y demostraron que la presencia de asma es un factor independiente de agudización en los pacientes con bronquiectasias, a pesar de presentar menores índices de gravedad radiológica y clínica³³.

Asimismo, se ha observado que los ingresos por asma y bronquiectasias están aumentando en los últimos años en España³⁴, con un incremento también mayor en la estancia hospitalaria y en los costes.

Es importante recalcar que la mortalidad en estos pacientes había sido poco estudiada hasta hace unos meses donde se ha publicado un trabajo en asma grave corticodependiente que observa mayor mortalidad en los que asocian asma y bronquiectasias³⁵.

Impacto sobre la infección bronquial:

En relación con la presencia de microorganismos potencialmente patógenos (MPP), un estudio de Dimakou *et al.*³⁶ en asma grave no controlada, ha observado al menos un cultivo positivo para MPP en el 22,5% de los pacientes con asma y bronquiectasias, objetivando que estos pacientes consumen más antibióticos que los que no tienen bronquiectasias ($3,6 \pm 2$ frente a $1,46 \pm 1$; $p = 0,004$), resultados similares a los encontrados por Padilla-Galo *et al.*¹⁶ Los MPP más frecuentes fueron *Pseudomonasa eruginosa* y *Haemophilus influenzae*. En la misma línea, otro trabajo similar¹⁹ también encuentra, en los cultivos de esputo de pacientes con asma grave y bronquiectasias, mayor frecuencia de *Pseudomonasa eruginosa*, *S. maltophilia*, *H. parainfluenzae* y *A. fumigatus* en comparación con el grupo sin bronquiectasias. Sin embargo, cuando se estudia desde la otra perspectiva, se observa que los pacientes con bronquiectasias (sin asma) tienen mayor presencia de *Pseudomonasa eruginosa* en los cultivos de esputo que los pacientes con asma y BQ³³.

Factores predictores de BQ en asma:

En un estudio prospectivo y multicéntrico, donde solo se han incluido pacientes con asma grave T2, se ha observado que la presencia de expectoración crónica, la sinusitis crónica y la corticodependencia predicen la presencia de bronquiectasias en este tipo de pacientes en el 78% de los casos (95% CI: 69 – 88)⁶.

Otros estudios, encuentran que la presencia de asma grave (frente a asma moderada)^{16, 30}, de agudizaciones frecuentes³⁰, de neumonías previas¹⁶, de expectoración crónica, el tiempo de evolución del asma³⁰, la presencia

de pólipos nasales²⁵ y niveles más bajos de FeNO¹⁶, pueden ser factores predictores de bronquiectasias en los pacientes con asma.

TRATAMIENTO

El reconocimiento de la asociación de asma y bronquiectasias es importante no solo para fines de diagnóstico y pronóstico, sino también para la estrategia terapéutica.

Los corticoides inhalados, según las principales guías⁹, no se recomiendan en los pacientes con bronquiectasias; sin embargo, son la base del tratamiento del asma bronquial, y la guía europea de bronquiectasias⁹ sugiere que el diagnóstico de bronquiectasias no debe afectar al uso de corticoides inhalados en los pacientes con asma comórbida, por lo que en los pacientes con asma y bronquiectasias se deben mantener los corticoides inhalados, aunque es fundamental ajustar muy bien el tratamiento, utilizando las menores dosis posibles.

Por otro lado, debido a que el moco es un "rasgo tratable", es evidente que el manejo de las secreciones bronquiales debe ser considerado en pacientes asmáticos con bronquiectasias para prevenir alteraciones funcionales y radiológicas del tracto respiratorio y reducir el número de exacerbaciones. Por tanto, conviene realizar tratamientos para mejorar el manejo de las secreciones, como técnicas de drenaje de secreciones o la rehabilitación pulmonar; o un mejor control de las infecciones, con el uso de antibióticos (incluidos los antibióticos inhalados en los casos que cumplan criterios) o antiinflamatorios/inmunomodulares a largo plazo. Varios estudios demuestran que el uso de macrólidos a largo plazo puede reducir el número de exacerbaciones, así como el deterioro funcional, y mejorar la calidad de vida de los pacientes con bronquiectasias^{37, 38} y con asma³⁹.

En relación al uso de biológicos (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab) en estos pacientes, hay distintas series de pacientes publicadas donde se observa una clara reducción de las agudizaciones⁴⁰⁻⁴⁴, del uso de corticoides orales⁴¹⁻⁴⁴, de la expectoración crónica⁴⁴ y mejoría del control⁴⁴ y de la función pulmonar^{40, 43, 44}.

CONCLUSIONES

El asma y las bronquiectasias son dos patologías muy prevalentes, con manifestaciones clínicas, en ocasiones similares, que pueden dificultar la sospecha clínica. La asociación concomitante de bronquiectasias y asma bronquial debe sospecharse en pacientes con asma grave, presencia de esputo purulento, exacerbaciones frecuentes y que no responden al tratamiento habitual.

Todo lo evaluado a lo largo de esta revisión sugiere que estamos ante un tipo especial de pacientes, con características propias. En la práctica, debemos valorar este fenotipo clínico (caracterizado por una enfermedad más grave, peores resultados en salud y deterioro funcional) para elegir el enfoque terapéutico más apropiado, intentar mejorar el control del asma bronquial, y para prevenir las agudizaciones y el deterioro funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el manejo del asma. GEMA 5.2. Disponible en: www.gemasma.com
2. Papi A, Brightling C, Pedersen SE et al. Asthma. *Lancet*. 2018; 391(10122):783–800.
3. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Disponible en: <http://ginasthma.org/>
4. Martínez-Moragón E, Serra-Batlés J, De Diego A et al, por el Grupo de Investigadores del estudio AsmaCost. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *ArchBronconeumol*. 2009; 45: 481-6.
5. Martínez-García MA, Máiz L, Olveira C et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018; 54(2): 79-87.
6. Crimi C, Ferri S, Campisi R et al. The Link between Asthma and Bronchiectasis: State of the Art. *Respiration*. 2020; 99(6): 463-76.
7. Matsumoto H. Bronchiectasis in severe asthma and asthmatic components in bronchiectasis. *RespirInvestig*. 2022; 60(2): 187-196.
8. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986; 147: 6-15.
9. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *EurRespir J*. 2017; 50: 1700629.
10. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosalinflammation in idiopathic bronchiectasis: celular and molecular mechanisms. *EurRespir J*. 2008; 31: 396-406.
11. Shim SS, Schiebler ML, Evans MD et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Lumen area change (Delta Lumen) between inspiratory and expiratory multidetector computed tomography as a measure of severe outcomes in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(6): 1.773–80.
12. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS et al.; National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Severe Asthma Research Program (SARP). Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. 2018; 128(3): 997–1009.
13. Polverino E, Rosales-Mayor E, Dale GE et al. The Role of Neutrophil Elastase Inhibitors in Lung Diseases. *Chest*. 2017; 152(2): 249–62.
14. Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW et al. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 1.200-5.
15. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009; 136: 1.521-8.
16. Padilla-Galo A, Olveira C, Fernández de Rota-García L et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res*. 2018; 19(1): 43.
17. Paganin F, Trussard V, Seneterre E et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am RevRespirDis*. 1992; 146: 1.084-7.
18. Machado D, Pereira C, Teixeira L et al. Thoracic high resolution computed tomography (HRCT) in asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009; 41:139-45.
19. Bendien SA, van Loon-Kooij S, Kramer G et al. Bronchiectasis in Severe Asthma: Does It Make a Difference? *Respiration*. 2020 Dec 15:1-9. doi: 10.1159/000511459. Online ahead of print.
20. Paganin F, Seneterre E, Chanez P et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 110-4.
21. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2021; S2213-2600(21) 00277-0.
22. Lan G, Huang C, Liu Y et al. How does comorbid bronchiectasis affect asthmatic patients? A meta-analysis. *J Asthma*. 2021; 58(10): 1.314-28.
23. Crimi C, Campisi R, Nolasco S et al. Type 2-High Severe Asthma with and without Bronchiectasis: A Prospective Observational Multicentre Study. *J Asthma Allergy*. 2021; 14: 1.441-52.
24. Malipiero G, Paoletti G, Blasi F et al. Clinical features associated with a doctor-diagnosis of bronchiectasis in the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *Expert Rev Respir Med*. 2021; 15(3): 419-24.
25. Sheng H, Yao X, Wang X et al. Prevalence and clinical implications of bronchiectasis in patients with overlapping asthma and chronic rhinosinusitis: a single-center prospective study. *BMC Pulm Med*. 2021; 21(1): 211.
26. Chen FJ, Liao H, Huang XY et al. Importance of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of bronchiectasis accompanied with bronchial asthma. *J Thorac Dis*. 2016; 8: 992-9.
27. Tsikrika S, Dimakou K, Papaioannou AI et al. The role of non-invasive modalities for assessing inflammation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cytokine*. 2017; 99: 281-6.
28. Ogunzulgen K, Kervan F, Ozis T et al. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *Southern Med J*. 2007; 100: 468-71.
29. Kang HR, Choi GS, Park SJ et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbations. *TubercRespirDis*. 2014; 77: 209-14.
30. Ma D, Cruz MJ, Ojanguren I et al. Risk factors for the development of bronchiectasis in patients with asthma. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 22.820.
31. Coman I, Pola-Bibián B, Barranco P et al. Bronchiectasis in severe asthma: clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120(4): 409-13.
32. Mao B, Yang JW, Lu HW et al. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *EurRespir J*. 2016; 47: 1.680-6.
33. Ferri S, Crimi C, Campisi R et al. Impact of asthma on bronchiectasis severity and risk of exacerbations. *J Asthma*. 2022; 59(3): 469-75.
34. Sánchez-Muñoz G, López-de-Andrés A, Jiménez-García R et al. Trend from 2001 to 2015 in the prevalence of bronchiectasis among patients hospitalized for asthma and effect of bronchiectasis on the in-hospital mortality. *J Asthma*. 2021; 58(8): 1.067-76.
35. Choi H, Lee H, Ryu J et al. Bronchiectasis and increased mortality in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: a nationwide population study. *TherAdvRespir Dis*. 2020; 14: 1753466620963030.
36. Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J*. 2018; 12(3): 1.212-8.
37. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309(12): 1.251–9.

38. Wong C, Jayaram L, Karalus N et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9,842): 660-7.
39. Gibson PG, Yang IA, Upham JW et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390(10,095): 659-68.
40. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D et al. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy*. 2019; 12: 83-90.
41. Oriano M, Gramegna A, Amati F et al. T2-High Endotype and Response to Biological Treatments in Patients with Bronchiectasis. *Biomedicines*. 2021; 9(7): 772.
42. Kudlaty E, Patel GB, Prickett ML et al. Efficacy of type 2-targeted biologics in patients with asthma and bronchiectasis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126(3): 302-4.
43. Crimi C, Campisi R, Cacopardo G et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities. *World Allergy Organ J*. 2020; 13(9): 10.0462.
44. Crimi C, Campisi R, Nolasco S et al. Mepolizumab effectiveness in patients with severe eosinophilic asthma and co-presence of bronchiectasis: A real-world retrospective pilot study. *Respir Med*. 2021; 185: 10.6491.

LIPOMA INTRATORÁCICO. MANEJO EXPECTANTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

B. Sánchez Galindo.

Centro de Salud, zona VIII, Albacete.

RESUMEN

El lipoma intratorácico es un tumor benigno poco frecuente, que pasa inadvertido hasta que es bastante voluminoso y se detectan en la radiografía de tórax por otro motivo. Suelen ser asintomáticos, aunque en casos de gran tamaño pueden producir síntomas como tos, disnea o síntomas compresivos.

En la radiografía de tórax aparece como una masa de bordes bien definidos, aunque suele ser necesaria la realización de una tomografía computerizada para determinar mejor la lesión.

Actualmente, no existe una estrategia homogénea para el manejo de los pacientes con lipomas intratorácicos asintomáticos, por lo que una opción es el manejo expectante.

Palabras clave: Lipoma, enfermedad torácica, manejo expectante.

ABSTRACT

Intrathoracic lipoma is a rare benign tumor, which goes unnoticed until they are quite bulky and detected on chest X-ray for another reason. They are usually asymptomatic, although in large cases they can produce symptoms such as cough, dyspnea, or compressive symptoms.

On chest X-ray it appears as a mass with well-defined borders, although a computerized tomography is usually necessary to better determine the lesion.

Currently, there is no homogeneous strategy for the management of patients with asymptomatic intrathoracic lipomas. Therefore, expectant management can be chosen.

Key Words: Lipoma, thoracic diseases, watchful waiting.

Presentamos el caso de un varón de 55 años que acude a la consulta de su médico de familia por dolor torácico inespecífico de tipo mecánico de varios meses de duración.

Se trata de un paciente con hipertensión arterial y AOS en tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida y CPAP, sin hábitos tóxicos.

En la exploración física no se observan anomalías en la pared torácica ni se detectan alteraciones a la palpación. En la auscultación cardiopulmonar, la exploración abdominal y de miembros inferiores no se aprecian alteraciones.

Se decide realizar una analítica de sangre, un electrocardiograma y una radiografía (Rx) de tórax.

En la analítica de sangre y en el electrocardiograma no se observan alteraciones significativas.

En la Rx de tórax (**Figura 1**) se observa engrosamientos pleurales apicales bilaterales, con un aumento de densidad de características extrapulmonares en campo superior izquierdo.



Figura 1: Rx Tórax: lesión extrapleural superior izquierda con el signo de la “embarazada”.

Posteriormente, se decide completar el estudio con una tomografía computerizada (TC) de tórax (**Figura 2**). En la TC se observa en la caja torácica una tumoración de partes blandas fusiforme de bordes lisos bien delimitados de 5 x 2,5 cm de tamaño con contenido fundamentalmente lipomatoso junto con discreto componente sólido pseudolineal, sin calcificaciones ni necrosis, de situación pleuro-costalposterolateral superior izquierdo sin osteólisis ni otros signos de agresividad, compatible con lipoma.

Recibido: 19.04.2022 Aceptado: 05.06.2022

Dra. Blanca Sánchez Galindo
bblankasanmail.com

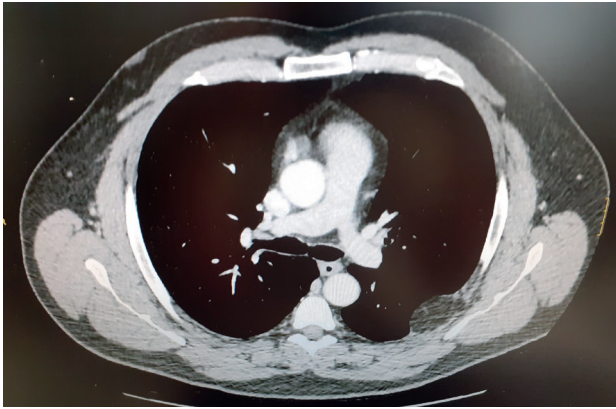


Figura 2: TC Tórax: lesión de partes blandas en 4º espacio intercostal compatible con lipoma.

Se decide repetir el TC de tórax a los 3 meses para comprobar la estabilidad de la lesión y, en caso de cambios, se indica la conveniencia de realizar una BAG guiada por TC.

En el TC a los 3 meses, la lesión permanece estable en tamaño y comportamiento. Dada la estabilidad de la lesión, se decide manejo expectante mediante controles anuales con analítica y TC de tórax.

A los 4 años de seguimiento, la lesión permanece estable y el paciente asintomático.

DISCUSIÓN

Los lipomas son tumores mesenquimales benignos de aspecto homogéneo, que presentan un crecimiento lento y expansivo. El tamaño de los lipomas intratorácicos es mayor que el de otras localizaciones¹.

El lipoma está compuesto por grasa madura. Puede ser único o múltiple, superficial o profundo, siendo este último más raro. El lipoma profundo tiende a estar menos circunscrito y sus contornos suelen estar determinados por los espacios que ocupan sin infiltrar estructuras vecinas².

Los lipomas profundos en el tórax se pueden subdividir en 3 grupos según su localización:

- Lipoma intratorácico con extensión extratorácica, que adopta una morfología de reloj de arena.
- Lipoma de mediastino superior que se extiende cranealmente y se presenta como masa en la raíz del cuello.
- Lipoma intratorácico sin extensión fuera del tórax³.

Los lipomas intratorácicos son infrecuentes, posiblemente estén infradiagnosticados debido a que la mayoría son asintomáticos y pasan inadvertidos hasta se detectan en una radiografía de tórax por otro motivo. La edad más habitual de presentación es entre los 50 y los 70 años, casi siempre asociados a obesidad¹.

Los lipomas intratorácicos suelen crecer lentamente, siendo la mayoría asintomáticos. A veces, al crecer pueden provocar síntomas como disnea o disfagia al comprimir estructuras adyacentes como la tráquea o el esófago, respectivamente^{4, 5}. Otros síntomas pueden ser tos no productiva, dolor de espalda o disnea de esfuerzo⁶. En nuestro caso, el paciente se mostró asintomático en todo momento.

Suele ser un hallazgo casual en radiografías de tórax, apareciendo como una masa de bordes bien definidos y ángulos obtusos hacia el mediastino o la pared torácica. En cuanto al diagnóstico, la TC de tórax permite la localización precisa de las lesiones, aporta información sobre la forma y contenido, su relación con estructuras cercanas y sobre su vascularización⁶. En caso de observar áreas densas-sólidas intercaladas con la grasa del lipoma se debe de sospechar un liposarcoma⁴. En nuestro caso, el contenido homogéneo de la grasa, sin observar áreas densas, fue fundamental para el diagnóstico de lipoma. Debe de plantearse el diagnóstico diferencial de este tipo de lesiones con hemangiomas, leiomioma, neurofibroma, hemangiosarcoma, liposarcoma, schwannoma maligno o neurofibrosarcoma¹.

No se ha establecido una estrategia para el manejo de los pacientes con lipomas intratorácicos asintomáticos. Muchos autores recomiendan la resección quirúrgica para: evitar que aumente de tamaño y se vuelva sintomático, por la posibilidad de progresión a lesiones de alto grado de algunos lipomas al cabo del tiempo³.

Autores como Motomura⁷ recomiendan ante un lipoma intratorácico sintomático su extirpación mediante cirugía. Sin embargo, el uso de la cirugía para una lesión asintomática es controvertido, ya que puede lesionar estructuras adyacentes. Por este motivo se acepta el manejo conservador en los casos de lesiones asintomáticas, realizando revisiones periódicas, como el caso de nuestro paciente.

El pronóstico tras la resección de los lipomas es generalmente bueno. Se ha descrito una tasa de recurrencia local inferior al 5% debido a la dificultad de extraer completamente algunos de estos tumores o por presentar un comportamiento agresivo³.

BIBLIOGRAFÍA

1. López E, Caballero P, Villar K et al. Masa extrapleural como hallazgo casual en un paciente asintomático. *Med Gen y Fam.* 2021; 1(3): 156-7.
2. Ramón JR, Amores F, Sánchez P et al. Lipoma torácico transmural asociado a anomalía ósea congénita. *Mapfre Medicina.* 2001; 12: 59-61.
3. Bandrés B, Parra ML, Castaño DM et al. Lipoma intratorácico. *Med Gen y Fam.* 2013; 2(4): 163-4.
4. Andreu C, Yat-Wah P, Fraga J et al. Lipoma infartado del mediastino posterior. *ArchBronconeumol* 2008; 44(1): 641-4.
5. Chen M, Yang J, Zhu L et al. Intrathoracic giant pleural lipoma: case report and review of the literature. *J Cardiothorac Surg.* 2013; 8; 196. Doi: 10.1186/1749-8090-8-196.
6. Cabral P, Baptista M. Thoracic lipomas simulating metastasis. *J Bras Pneumol.* 2013; 39(5): 630-2.
7. Motomura S, Yamashita S, Tago M et al. Avoiding invasive surgical procedures for a slow-growing asymptomatic huge anterior mediastinal lipoma under watchful waiting. *Clin Case Rep.* 2021; 9: e05190.

ENFERMEDADES MINORITARIAS: SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ

N. Calvente Vera, P. Barragán Reyes.

Servicio Neumología Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 57 años sin hábitos tóxicos y antecedentes de tres neumotórax derechos espontáneos. Antecedentes familiares de primer grado de neumotórax bilaterales de repetición, poliquistosis renal y tumor digestivo. Derivada a consulta para asesoramiento genético ante la sospecha de síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) por diagnóstico genético confirmado en familiar de segundo grado.

En la exploración se evidenciaron lesiones cutáneas compatibles con fibrofolliculomas. En la tomografía computarizada (TC) presencia de quistes pulmonares simples. El cribado genético reveló la presencia de una variante patogénica en el gen de la foliculina.

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una rara genodermatosis de herencia autosómica dominante caracterizada por la presencia de fibrofolliculomas y/o tricodiscomas cutáneos, quistes pulmonares, neumotórax espontáneos y tumores renales. El pronóstico depende de la gravedad de las afectaciones viscerales y del tipo de tumor renal implicado.

Palabras clave: Fibrofolliculoma, neumotórax, foliculina.

ABSTRACT

We present the case of a 57-year-old woman with no toxic habits and a history of three spontaneous right pneumothoraces. First-degree family history of recurrent bilateral pneumothoraces, polycystic kidney disease, and digestive tumor. Referred to consultation for genetic counseling on suspicion of Birt-Hogg-Dubé syndrome (SBHD) due to a confirmed genetic diagnosis in a second-degree relative.

The examination revealed skin lesions compatible with fibrofolliculomas. In the computed tomography (CT) presence of simple pulmonary cysts. Genetic screening revealed the presence of a pathogenic variant in the folliculin gene.

Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare autosomal dominantly inherited genodermatosis characterized by the presence of cutaneous fibrofolliculomas and/or trichodiscomas, pulmonary cysts, spontaneous pneumothoraces, and renal tumors. The prognosis depends on the severity of the visceral involvement and the type of renal tumor involved.

Key Words: Fibrofolliculoma, pneumothorax, folliculin.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Birt Hogg Dubé (SBHD), también llamado síndrome asociado al gen de la foliculina o síndrome de Hornstein Knickenburg, es un síndrome poco común causado por una mutación de la línea germinal en el gen de la foliculina (FLCN) y transmitido a través de un patrón autosómico dominante¹⁻⁴.

Se han reportado diferentes fenotipos con diferentes manifestaciones incluyendo, manifestaciones cutáneas como fibrofolliculomas, manifestaciones pulmonares como quistes pulmonares y neumotórax espontáneo, manifestaciones renales como neoplasia renal y raramente pólipos de colon y cáncer de colon¹.

Hasta un 80% de los pacientes con SBHD presentan quistes pulmonares, que pueden ser asintomáticos durante años, pero cuyo riesgo de desarrollar neumotórax es 50 veces superior al de la población normal².

El pronóstico lo marca la aparición de tumor de células renales y sus características que, en contraste con el esporádico, suele manifestarse de forma multifocal y/o bilateral, lo que conlleva un incremento del potencial de malignización³.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales: paciente mujer de 57 años sin hábitos tóxicos ni antecedentes de exposición laboral de riesgo. Antecedente de un episodio de uveítis anterior aguda idiopática en ojo derecho en 2010. A nivel neumológico, neumotórax derecho espontáneo en tres ocasiones tras viaje aéreo, resueltos con drenaje pleural con buena evolución. La última vez hace 10 años en la que requirió intervención (no aporta informes ni la sabe precisar). Sin controles médicos posteriores por residencia en el extranjero.

Antecedentes familiares: se constata familiar de segundo grado (prima) con neumotórax de repetición y diagnóstico genético confirmado para SBHD. Tía materna con fibrofolliculomas. Dos hermanas y un hermano vivos.

Recibido: 15.05.2022 Aceptado: 12.06.2022

Dra. Natalia Calvente Vera
nataliacalver@gmail.com

Este último con neumotórax bilaterales de repetición. Una hermana con poliquistosis renal y tumor digestivo tratado. Otra hermana con estenosis de la arteria renal. Todos los familiares previamente mencionados, actualmente en estudio genético. Sin antecedentes de interés en padres ni abuelos. Tres hijos varones vivos sanos.

Motivo de consulta: remitida desde atención primaria para asesoramiento genético de SBHD por diagnóstico confirmado en familiar de segundo grado y fenotipo clínico compatible con la patología que presentan sus familiares.

Anamnesis: la paciente se encontraba totalmente asintomática por órganos y aparatos en el momento de la primera valoración.

Exploración física: buen estado general. Presencia de lesiones cutáneas que podrían ser fibrofoliculomas en cuello, nuca, parte posterior de pabellones auriculares, y fibromas milimétricos en región anterior cervical. Eupneica con habla fluida. Auscultación cardiaca y pulmonar anodina. Abdomen sin alteraciones.

Pruebas complementarias: se solicita analítica completa, incluyendo marcadores tumorales, proteinograma, autoinmunidad y serologías; sin alteraciones.

En TC de tórax se evidencian "quistes pulmonares de distintos tamaños, en escasa cuantía, de pared fina, localizados en todos los lóbulos pulmonares, de hasta 2 cm el de mayor tamaño (basal derecho). No hay otras alteraciones pleuroparenquimatosas destacables. No se observan adenopatías mediastínicas de tamaño significativo. En los cortes superiores de abdomen incluidos en el estudio se observa quiste hepático simple de 11 mm en segmento 8." (Figura 1).

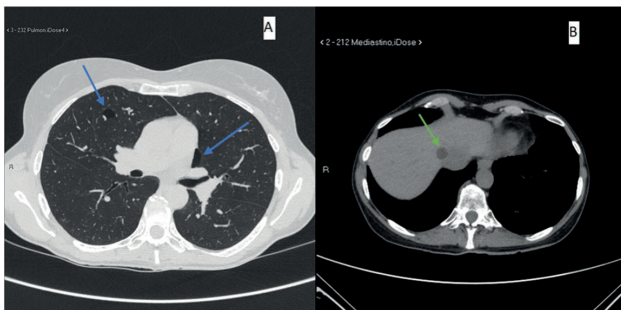


Figura 1: A: Imagen axial de TC torácico en el que se observan quistes pulmonares (flechas azules). B: Imagen axial de cortes superiores de TC torácico con imagen de quiste simple hepático (flecha verde).

Además, se realizó estudio abdominal por ecografía ya que la paciente rechazó la resonancia magnética por claustrofobia; sin alteraciones.

Para el despistaje de este síndrome es necesario el abordaje multidisciplinar solicitando valoración de las distintas especialidades implicadas: genética y dermatología.

En dermatología se extrajo una biopsia punch de las lesiones cutáneas del área malar, cuya anatomía patológica concluyó con "proliferación infundibular leve, con intensa fibrosis circundante concordante con fibrofoliculoma."

El cribado genético reveló que la muestra analizada presentaba una variante patogénica en el gen FLCN 10989G > A (p. Trp366Ter) en la secuencia del gen FLCN por lo que la paciente es portadora de dicha mutación en heterocigosis, con herencia dominante. Según las directrices publicadas por el consorcio europeo el diagnóstico de SBHD, consta de la presencia un criterio mayor o dos menores (tabla 1)^{2, 5} por lo que nuestra paciente tendría diagnóstico confirmado: presentados criterios mayores y al menos uno menor, dado que los familiares de primer grado se encontraban aún en estudio genético.

Tabla 1: Criterios mayores y menores para diagnóstico de SBHD. Un criterio mayor o dos menores^{2,5}.

Criterios mayores	Criterios menores
Al menos 5 fibrofoliculomas o tricodiscomas de inicio en la edad adulta con al menos una lesión confirmada histológicamente.	Múltiples quistes pulmonares: localizados en la zona basal, sin causa evidente asociados o no a neumotórax espontáneo.
Mutación patogénica en línea germinal del gen FLCN.	Cáncer renal: de inicio temprano (<50 años), multifocal, bilateral y/o con formas histológicas características (forma híbrida de oncocitoma y cromóforo)
	Familiar de primer grado con síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Tratamiento y evolución: debido a la rareza de la afección, no existe consenso ni pautas establecidas para la vigilancia^{1, 5}. Se le recomendó evitar los siguientes agentes / circunstancias: fumar, exponerse a altas presiones ambientales (riesgo de neumotórax) y fuentes de radiación (radiosensibilidad)⁵. Así como citas anuales para control evolutivo, control por dermatología y estudio de imagen abdominal periódico.

DISCUSIÓN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una rara entidad clínico-patológica con una prevalencia estimada en 1/200.000 nacimientos. La causa subyacente es una mutación en el gen FCLN localizado en el brazo corto del cromosoma 17(17p11.2).¹

Los síntomas que presentan nuestra paciente son compatibles con la prevalencia observada en la literatura: en el 90% de los pacientes se observan fibrofolliculomas, manifestaciones pulmonares en forma de quistes pulmonares múltiples de paredes finas y distribución asimétrica en aproximadamente el 70 - 80% y de estos, el 30% desarrollaron episodios únicos o múltiples de neumotórax espontáneo^{1, 6}.

La principal complicación de la enfermedad (descartada en nuestra paciente) fue la neoplasia renal, con una prevalencia del 12 - 34% y con un aumento del riesgo de aparición en estos pacientes de hasta siete veces. El neumotórax tiende a ocurrir previo a la neoplasia renal, lo que ofrece la oportunidad de diagnosticar de forma precoz el SBHD y, por tanto, influir en el pronóstico y supervivencia de los pacientes^{1, 3, 7, 8}.

En cuanto al seguimiento, el TC de tórax ayudará a identificar los quistes pulmonares. Los neumotórax posteriores se tratan de la misma manera que otros neumotórax espontáneos, prestando especial atención a las intervenciones que reduzcan el riesgo de recurrencia⁹.

Debido a que el control por imagen periódico del abdomen es importante para la vigilancia de los tumores renales, se prefieren la resonancia magnética a las tomografías computarizadas para minimizar la exposición del paciente a la radiación. El uso complementario de la ecografía renal puede ayudar a aclarar la naturaleza de las pequeñas lesiones^{8, 9}.

Conclusión: dada la posible afectación de varios órganos, se requiere un abordaje multidisciplinar para diagnosticar, evaluar y operar a estos pacientes con sospecha de SBHD un asesoramiento genético precoz y seguimiento especializado^{1, 7, 9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adhikari N, Karki A. A case report of recurrent pneumothoraces as a presentation of Birt Hogg Dubé syndrome. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2021; 32: 101.340.
2. López V, Jordá E, Monteagudo C. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: An Update. *Actas Dermo- Sifiliográficas*. 2012; 103 (3): 198- 206. doi: 10.1016/j.ad.2011.07.009.
3. Sattler EC, Reithmair M, Steinlein OK. Kidney cancer characteristics and genotype-phenotype-correlations in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *PloS One*. 2018; 13 (12): e0209504.
4. Fibla Alfara JJ, Molins López- Rodó L, Hernández Ferrández J, Guirao Montes A. Neumotórax espontáneos de repetición como presentación del síndrome de Birt- Hogg- Dubé. *Arch. Bronconeumol*. 2018; 54 (7): 396-397. doi: 10.1016/j.arbr.2018.05.010.
5. Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. 2006. Actualización 2020. GeneReviews®. Orphanet. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522.
6. Marchiori E, Zanetti G, Menna Barreto M. Enfermedad quística del pulmón: la importancia de un enfoque multidisciplinar. *ArchBronconeumol*. 2016; 52(6): 342. doi: 10.1016/j.arbres.2015.08.009.
7. Marciniak SJ, Johnson SR. Pneumothorax and the biology of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Thorax*. 2020; 75: 442-443.
8. Jensen DK, Villumsen A, Skytte AB et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case report and a review of the literature. *Eur Clin Respir J*. 2017; 4(1): 1292378.
9. Cameron WP. Birt- Hogg- Dubé syndrome: an inherited cause of spontaneous pneumothorax. *CMAJ*, 2011; 183(9): E601-3. doi: 10.1503/cmaj.092121.

EFFECTIVIDAD DE RESLIZUMAB EN ASMA GRAVE NO CONTROLADA (AGNC) EOSINOFÍLICA CON POLIPOSIS NASAL ASOCIADA

S. Rivera Gómez¹, J.G. Soto Campos¹, A. Del Cuvillo Bernal², M.P. Lobato de la Sierra¹, S. García Morales¹, F. Pérez Grimaldi¹.

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz.

²Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz.

Premio a Beca en Congreso Neumosur, año 2022.

RESUMEN

Con el fin de caracterizar mejor el perfil de pacientes asmáticos que podrían beneficiarse de tratamientos con anticuerpos monoclonales, en el presente estudio se evaluó la efectividad de reslizumab tras un año de tratamiento en pacientes con asma grave no controlada eosinofílica, distinguiendo aquellos que presentaban rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) asociada.

Reslizumab demostró ser efectivo en esta serie de pacientes al reducir las agudizaciones asmáticas, mejorar la función pulmonar y el control del asma, además de lograr disminuir el tamaño y sintomatología ocasionada por la poliposis nasal.

Palabras clave: Asma grave no controlada; poliposis nasal; rinosinusitis crónica con pólipos; interleucina-5; reslizumab. [MeSH].

ABSTRACT

In order to better characterize the profile of asthmatic patients who could benefit from monoclonal antibody treatments, the present study evaluated the effectiveness of reslizumab after one year of treatment in patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma, distinguishing those with chronic rhinosinusitis with associated nasal polyposis (RSCcNP).

Reslizumab proved to be effective in this series of patients by reducing asthma exacerbations, improving lung function and asthma control, in addition to reducing the size and symptoms caused by nasal polyposis.

Keywords: Severe uncontrolled asthma; Nasal polyposis; Chronic rhinosinusitis with polyps; Interleukin-5; Reslizumab. [MeSH].

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha comprobado el beneficio de las terapias biológicas en el tratamiento del asma grave no controlada¹. En nuestro país, el estudio Bravo², determinó que la prevalencia de asma fue del 5,5%; de estos pacientes el 7,7% fueron considerados asmáticos graves y un 64,1% tenían un asma grave no controlada (AGNC). La inflamación tipo 2 se identificó en el 81,2% y una de las comorbilidades más frecuentes fue la existencia de rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN). La existencia de AGNC implica un elevado consumo de recursos para el sistema sanitario³.

El objetivo del presente estudio fue conocer la efectividad del tratamiento tras un año desde el inicio de la terapia con un anticuerpo monoclonal antirreceptor IL-5, reslizumab, en una serie de pacientes con AGNC de perfil eosinofílico, realizando una distinción entre aquellos que presentaban RSCcPN, al tratarse esta última de una entidad que suele asociarse al asma grave⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo observacional longitudinal retrospectivo en cual se seleccionaron todos los pacientes con AGNC eosinofílico tratados con reslizumab del Hospital de Jerez de la Frontera. Como objetivo principal se estudió la disminución de agudizaciones asmáticas tras un año de tratamiento (definidas como la necesidad de empleo de corticoides orales durante >3 días), realizando una disgregación entre aquellos que presentaban RSCcPN asociada. Otras variables a estudio fueron el impacto en el cuestionario *Asthma Control Test* (ACT), la mejoría de la función pulmonar y de la poliposis nasal. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Provincial de Cádiz.

RESULTADOS

Se elaboró un registro total de 21 pacientes, de los cuales 12 presentaban poliposis nasal (57,14%), estando ausente en los 9 restantes. El 90,4% de los pacientes tratados con reslizumab fueron mujeres con una media de IMC de 23,4 kg/m². Respecto a los hábitos tóxicos ninguno de los pacientes era fumador activo, siendo 4 de ellos exfumadores.

Recibido: 02.05.2022 Aceptado: 19.06.2022

Dra. Sara Rivera Gómez
sara.rivera.g@hotmail.com

El 42,8% recibieron tratamiento biológico previamente, siendo en todos ellos la terapia empleada el omalizumab.

El recuento medio de eosinófilos en sangre periférica previo al tratamiento en la población general, fue de 797 y de 111 tras un año de tratamiento, con una fracción espirada de óxido nítrico (FENO) media (DE) de 47,2 (31).

La media de agudizaciones asmáticas el año anterior a iniciar reslizumab en pacientes con RSCcP fue de 5,2, siendo de 3,3 en el grupo sin poliposis. En ambos estratos se evidenció un descenso de las agudizaciones tras el tratamiento, con una media a los 12 meses de comenzar la terapia de 0,36 y 0,8 respectivamente.

En relación a los datos espirométricos, la media del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) previa a reslizumab fue de 1.770 ml en los pacientes con RSCcP y de 1486 ml en el subgrupo sin poliposis, con un FEV₁ al año de tratamiento de 2.043 ml y 1.980 ml respectivamente. Se objetivó de este modo, una mejoría media de 273 ml respecto al FEV₁ en el grupo con RSCcP y de 494 ml en el grupo sin poliposis.

Respecto al cuestionario ACT se evidenció en ambos estratos una mejoría a los 4 meses de iniciar el reslizumab, partiendo de una puntuación media al inicio de 11,7 en el grupo de pacientes con poliposis y de 15,4 en aquellos sin RSCcP. Al año de tratamiento, la puntuación media fue de 21 y 22,5 puntos respectivamente.

En cuanto a los resultados tras la estratificación de la población general en dos grupos según la presencia de poliposis nasal, se obtuvieron datos similares. La población con RSCcPN presentaba mayor número de eosinófilos en sangre periférica con una media de 833, así como un FENO medio (DE) más elevado de 57,6 (39).

Asimismo, se alcanzó una mejoría significativa en cuanto a la morfología de los pólipos nasales, valorados mediante el *nasal polyps score*⁵.

Anteriormente al tratamiento con reslizumab, el 8,3% de los sujetos con RSCcPN presentaban poliposis nasal grado 4, el 50% grado 3 y el 41,6% grado 2. Un año después del empleo de dicha terapia biológica, ninguno de los pacientes presentaba poliposis grado 4, el 8,3% persistían con poliposis grado 3, el 58,4% grado 2 y el 33,3% grado 1. Del mismo modo, se objetivó una regresión significativa de los síntomas nasales, con una mejoría en cuanto a la capacidad olfativa en el 84% de los sujetos incluidos en este grupo, alcanzándose en el 17% una recuperación completa y en el 67% una mejoría parcial.

No obstante, dos de los sujetos con poliposis nasal requirieron intervención quirúrgica a lo largo del seguimiento.

DISCUSIÓN

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, aprobado como un tratamiento adicional para pacientes con AGNC eosinofílicas según GINA. El fármaco se administra por vía intravenosa ajustada por peso cada 4 semanas. El potencial terapéutico de reslizumab como tratamiento para la poliposis nasal severa no ha sido evaluado previamente. Existen ensayos clínicos que demuestran una reducción de la puntuación de la escala endoscópica nasal (*nasal polyposis scale*: NPS)^{4, 6}.

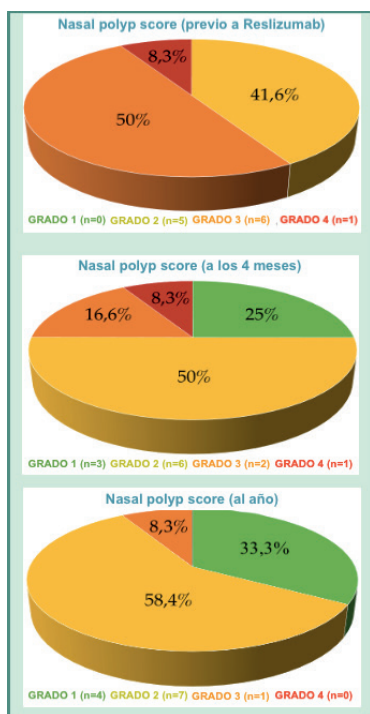
Los resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes con AGNC eosinofílica no muestran una evidencia tan notable como describe la literatura, donde existen autores que refieren una mayor mejoría en parámetros de control y función pulmonar en asmáticos con poliposis concomitante que recibe este fármaco⁷.

Sería necesario realizar más estudios comparativos para analizar si existe superioridad de dicho fármaco frente a otros tratamientos biológicos como dupilumab, omalizumab y mepolizumab, los cuales han demostrado ser eficaces en pacientes con AGNC que presentan RSCcP como comorbilidad asociada⁸.

Existen series de pacientes en vida real que demuestran este efecto en mejoría de tamaño de poliposis por tomografía y de la calidad de vida evidenciada por el cuestionario *Sino-Nasal Outcome Test 22* (SNOT22)^{9, 10}. Nuestra serie, que incluye un número mayor de sujetos, evidenció la utilidad de dicho tratamiento en nuestros pacientes en el control de la enfermedad asmática y simultáneamente en parámetros de su poliposis, al lograr disminuir su tamaño y mejorar la clínica en relación con la capacidad olfativa de los mismos.

En cuanto a las limitaciones del estudio destaca el pequeño tamaño muestral, así como el empleo en algunos pacientes con RSCcP de corticoides orales para el control de su sintomatología, pudiendo originarse un sesgo de confusión en cuanto al análisis por subgrupos de las agudizaciones asmáticas previas al tratamiento con reslizumab.

En conclusión, los datos obtenidos en este estudio indican que el Reslizumab es efectivo en esta serie de pacientes en cuanto a la reducción de las agudizaciones asmáticas, mejorando tanto el control de la enfermedad como la función pulmonar y la poliposis nasal.



BIBLIOGRAFÍA

- Buhl R, Bel E, Bourdin A et al. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Feb; 10(2): 422-432. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.059. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34763123.
- Domingo C, Sogo A, Prina E et al. Late Breaking asthma. Prevalence, characterization and cost of severe asthma in Spain(BRAVO I).*Eur Respir J* 2020;Suppl 64, 4639.
- Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A, et al. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma.* 2019 Aug; 56(8): 861-871. doi: 10.1080/02770903.2018.1499035. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30003827.

- Wang Q, Sun Q, Chen Q et al. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapies in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022 Feb 2:1-12. doi: 10.1159/000521859. Epub ahead of print. PMID: 35108711.
- Bachert C, Han JK, Wagenmann M et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan; 147(1): 29-36. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.013. Epub 2020 Nov 20. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2021 May; 147(5): 1981-1982. PMID: 33227318.
- Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Nov; 118(5): 1.133-41. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.031. Epub 2006 Sep 26. PMID: 17088140.
- Weinstein SF, Katial RK, Bardin P et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb; 7(2): 589-596.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.021. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30193936.
- Nettis E, Brussino L, Patella V et al. Effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and associated comorbidities: a multicentric prospective study in real life. *Clin Mol Allergy.* 2022 May 19;v20(1):v6. doi: 10.1186/s12948-022-00171-2. PMID: 35590407; PMCID: PMC9121619.
- Boiko NV, Lodochkina OE, Kit MM, et al. Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma. *Vestn Otorinolaringol.* 2021; 86(2): 43-48. doi: 10.17116/otorino20218602143
- Nsouli S. Reslizumab an interleukin-5 antagonist monoclonal antibody for uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Presented at: the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) Annual Scientific Meeting (Virtual Experience). November 13-15, 2020. Abstract P509.

ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA QUIRÚRGICA EN EL CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

S. Monge Blanco, F.J. de la Cruz Lozano.

Servicio de Cirugía Torácica. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

TÍTULO ABREVIADO

La estadificación ganglionar mediastínica es crucial en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Si no existe enfermedad metastásica a distancia, la decisión terapéutica depende de la afectación ganglionar mediastínica. Existen distintas técnicas quirúrgicas dependiendo del tamaño, lateralidad y localización de las adenopatías, así como del tumor primitivo.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, Adenopatías mediastínicas, Estadificación, Cáncer de pulmón de células no pequeñas

SHORT TITLE

Mediastinal lymph node staging is crucial in the diagnosis, prognosis, and treatment of lung cancer. If there is no distant metastatic disease, the therapeutic decision depends on mediastinal lymph node involvement. There are different surgical techniques depending on the size, laterality and location of the adenopathies, as well as the primitive tumor.

Keywords: Lung cancer, Mediastinal lymph nodes, Staging, Non-small cell lung cancer

INTRODUCCIÓN

La estadificación del mediastino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es indispensable para determinar las opciones terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad. Es un proceso complejo que debe tener en cuenta las características de cada paciente. La estadificación ganglionar es el factor pronóstico más importante en ausencia de enfermedad a distancia. De ahí la importancia de la estadificación mediastínica exhaustiva¹.

Aquellos pacientes con una estadificación trimodal basada en TC, PET-TC y procedimientos invasivos, tienen mayor supervivencia que aquellos en los que se utiliza un método bimodal (TC y PET-TC) o únicamente mediante TC.

Con respecto a la secuencia en el diagnóstico y la estadificación, es preferible que ambos se desarrollen concomitantemente, para así evitar retrasos en las opciones terapéuticas, y biopsiar la región que determina la estadificación más avanzada. De esta manera, conseguimos un manejo inicial eficiente, rápido y accesible. Siempre que sea posible, se debe realizar la estadificación a la vez que el diagnóstico, de la manera menos invasiva y mejor tolerada posible. De lo contrario, un retraso en el tratamiento determina la aparición de enfermedad a distancia en un 3% de los pacientes a las

cuatro semanas, ascendiendo esta cifra a un 13% tras ocho semanas desde el diagnóstico en los pacientes no tratados². Por ello, es muy importante la planificación y coordinación de este proceso en los centros, coordinando todas las especialidades implicadas. Las guías clínicas europeas y americanas para la estadificación prequirúrgica del mediastino recomiendan técnicas de muestreo con biopsia ganglionar mediastínica (certificación de muestra citohistológica) como la primera exploración invasiva en pacientes con diagnóstico o sospecha de cáncer de pulmón, con sospecha de afectación mediastínica y sin afectación de la enfermedad a distancia. No se recomienda dicha estadificación en tumores menores de 3 cm, periféricos y sin evidencia de afectación ganglionar hilar o mediastínica por TC y PET³. En un estudio realizado por Ost *et al.* sobre 15.914 pacientes con CPCNP cT1N1M0 diagnosticados entre 2004 y 2013, concluye que aquellos pacientes en los que se estadificó el mediastino previo al tratamiento presentaron menor tasa de complicaciones, incluyendo neumotórax, hemorragia e insuficiencia respiratoria (1)⁴.

El objetivo del presente documento es la puesta al día de las distintas opciones quirúrgicas que tienen un papel relevante en la estadificación mediastínica del CPCNP, haciendo referencia previamente a las indicaciones y al proceso de estadificación, teniendo en cuenta que se trata de paciente con estadios precoces, que condicionan lesiones reseables, sin metástasis a distancia.

Recibido: 25.07.2022 Aceptado: 28.09.2022

Dra. Sara Monge Blanco
sarmonbla@gmail.com

SECUENCIA DE ESTADIFICACIÓN

La técnica idónea debe ser la más eficiente, con menor invasividad y que ofrezca resultados en un corto período de tiempo. Ello implica un método con el que dispongamos de muestra histológica suficiente para el análisis diagnóstico, la estadificación y la búsqueda de alteraciones genéticas. La técnica ideal inicial es la punción transbronquial guiada por ecografía endobronquial (PTB-EBUS). Su rentabilidad es comparable a la de la mediastinoscopia, y aumenta cuando se combina con la ecoendoscopia (EBUS/EUS). Un metaanálisis concluyó un crecimiento significativo de la sensibilidad (+12%) en el diagnóstico de metástasis linfáticas con el uso combinado de EBUS y EUS, comparado con otro procedimiento único⁵.

La criobiopsia transbronquial con EBUS en los últimos años ofrece resultados prometedores en términos de sensibilidad (94,1% vs 95,6% en el aspirado transbronquial con aguja, TBNA) (2)⁶.

Si estas técnicas de punción son negativas, es necesaria la confirmación mediante mediastinoscopia, en casos de alta probabilidad de malignidad. El grupo de trabajo de la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) considera aceptable en la linfadenectomía hiliomediastínica quirúrgica una tasa de afectación ganglionar mediastínica no esperada del 10%. Por tanto, las técnicas quirúrgicas están indicadas cuando hay alta sospecha de afectación mediastínica por PET-TC y las técnicas de punción menos invasivas son negativas, excepto cuando la probabilidad post-test sea inferior al 10%. Está indicado como primera opción la estadificación quirúrgica en caso de tumores izquierdos con afectación en las cadenas 5 y 6, pues estas no son accesibles a EBUS/EUS. La ESTS considera que para que una mediastinoscopia sea aceptable, deben explorarse, al menos, tres estaciones ganglionares: paratraqueales inferiores derechas e izquierdas y subcarinal.

En un metaanálisis realizado por Rossi et al. se compara la efectividad de la mediastinoscopia con respecto al EBUS-TBNA en la estadificación mediastínica en el CPCNP resecable. Concluyen que no existen diferencias significativas con respecto a la sensibilidad (81% TBNA vs. 75% mediastinoscopia), especificidad (100% en ambos), valor predictivo positivo (101,03 vs. 97,70) y valor predictivo negativo (0,21 vs. 0,23). El número de complicaciones fue mayor en la mediastinoscopia, aunque sin ser estadísticamente significativo, recomendando el EBUS-TBNA como primer procedimiento de elección por su menor invasividad en la estadificación mediastínica del CPCNP (3)⁷.

Al comparar ambas técnicas en otro estudio unicéntrico retrospectivo llevado a cabo por Visser *et al.* analizan los resultados en 418 pacientes tras ser intervenidos para analizar la frecuencia de metástasis N2 de novo. La prevalencia tras la resección quirúrgica fue 10,5%, siendo 14,5% tras EBUS negativo y 14,3% tras mediastinoscopia negativa. Ninguna mediastinoscopia fue positiva tras la negatividad del EBUS (4)⁸.

INDICACIONES DE ESTADIFICACIÓN

Podemos diferenciar cuatro grupos de pacientes tras la realización de pruebas de imagen, en función de las guías americanas (American College of Chest Physicians, ACCP) publicadas en 2013³:

- Grupo A:** Infiltración tumoral extensa mediastínica (*Bulky*). Constituye un tumor voluminoso centrotorácico invadiendo con frecuencia el mediastino, en el que existen adenopatías de gran tamaño, difíciles de distinguir de la masa tumoral. No está indicada la estadificación mediastínica; únicamente el diagnóstico de la enfermedad.
- Grupo B:** Adenopatías mediastínicas patológicas en TC o PET-TC (mayor o igual de 10 mm de diámetro transversal) que precisan confirmación previa cirugía de resección curativa.
- Grupo C:** Tumor central o sospecha de N1 en PET-TC. En estos pacientes, el riesgo de afectación mediastínica (N2-N3) es del 20 - 25%, por lo que requiere estadificación y diagnóstico histológico ganglionar.
- Grupo D:** Tumor periférico y mediastino normal. No precisan estadificación mediastínica, excepto aquellos candidatos a radioterapia estereotáxica para descartar afectación hilar.

También se recomienda la estadificación mediastínica en tumores primarios de más de 3 cm con SUV alto y en tumores de menor tamaño y SUV bajo, dada la alta probabilidad de enfermedad N2⁹.

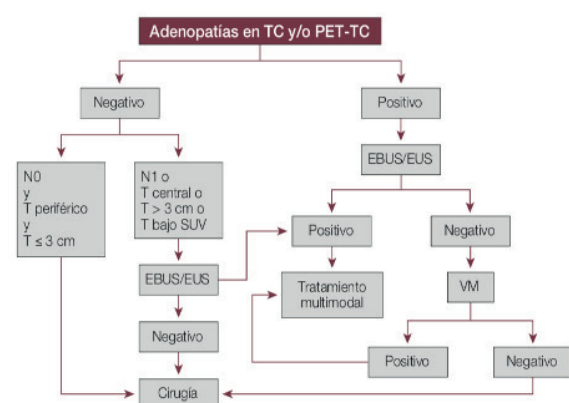


Figura 1: Algoritmo de estadificación en el CPCNP. (Modificado de: Murgu SD. Chest.2015)⁹.

ESTADIFICACIÓN INVASIVA QUIRÚRGICA

Los abordajes quirúrgicos permiten palpar, identificar y biopsiar todo aquello que resulte patológico en las distintas zonas mediastínicas a las que se accede. A continuación, se exponen las técnicas más relevantes en la estadificación mediastínica del CPCNP.

Mediastinoscopia cervical estándar: fue descrita por primera vez en Europa por Carlens en 1959, actualmente ha evolucionado a la videomediastinoscopia, introduciendo una óptica que permite mejorar la visualización del campo operatorio, con interés adicional pedagógico y medicolegal. Tanto la ESTS como el *American College of Thoracic Surgery* (ACTS) recomiendan la confirmación histológica mediante mediastinoscopia cervical si los resultados tras técnicas de punción no quirúrgicas son negativas². En Norteamérica, fue el cirujano torácico canadiense Pearson quien la desarrolló y la utilizó para seleccionar pacientes con carcinoma pulmonar para resección quirúrgica.

Permite tomas muestras tisulares de tamaño considerable de los territorios 1, 2R-L, 3, 4R-L, anteriores de la región 7 y 10R-L. Así, podemos estadificar el mediastino en las estaciones N1, N2 y N3 si la toma de muestras es contralateral. Con respecto al mínimo biopsiable, la ESTS define una estadificación óptima con las biopsias de, al menos, territorios 4R-L y 7.

Las complicaciones intraoperatorias son raras (0,6 - 3,7%). Entre ellas, son frecuentes la compresión de la arteria innominada, el sangrado de grandes vasos (más frecuente la unión álgos-cava y la vena innominada, aunque también destacan las lesiones del tronco arterial innominado, aorta o arteria pulmonar) con un 0,4% de frecuencia, que obliga a realizar un *packing* y esternotomía media longitudinal o toracotomía en segunda instancia. Cabe mencionar como complicación la lesión del árbol bronquial, así como la lesión del nervio laríngeo recurrente, aunque esta última es temporal en la mayoría de los casos¹⁰. Otras complicaciones menos frecuentes son: neumotórax, infección de la herida quirúrgica, mediastinitis, perforación esofágica, perforación del árbol traqueobronquial, lesión pulmonar, hemotórax, quilomediastino o implantación tumoral en la cervicotomía¹¹.

Las contraindicaciones para la realización de esta técnica son: rigidez cervical que impida la introducción del mediastinoscopio, bocio de gran tamaño o alteraciones de la coagulación. También cabe reseñar contraindicaciones relativas, como son: intervenciones previas cervicomediastínicas, síndrome de vena cava superior o pacientes laringectomizados portadores de

traqueostomía. Con respecto a aquellos pacientes con aterosclerosis severa y otros con aneurismas de aorta ascendente, es necesaria precaución extrema para no movilizar alguna placa arteriosclerótica o promover la rotura de la pared aórtica. La mortalidad es excepcional (0 a 0,08%).

La sensibilidad se sitúa entre el 72% y el 89%, solo teniendo en cuenta los resultados con videomediastinoscopia aumenta a un 89% según las guías de la ACCP, y un VPN del 91%, teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad en un 33%³. Estos valores varían en función de la exhaustividad y rigurosidad de la exploración.

El principal inconveniente es la elevada tasa de falsos negativos (42% - 57% según distintas series)¹. Por ello, actualmente se opta por la combinación de técnicas o el perfeccionamiento de la exploración (VAMLA o TEMPLA). En el primer caso, es recomendable realizar el segundo procedimiento en una semana aproximadamente para evitar un síndrome adherencial importante.

Técnica: la mediastinoscopia se realiza bajo anestesia general e intubación orotraqueal. La posición del paciente es en decúbito supino con hiperextensión cervical ligera. El entallado del campo operatorio se realiza delimitando la región cervical y cara anterior del tórax previa asepsia: la talla superior debajo del mentón, la talla inferior en el apéndice xifoides, las laterales a nivel de los pezones, y una talla transversal en la unión cuerpo-manubrio esternal. Esta última permite en situaciones de urgencia, la retirada de esta para realizar una esternotomía media inmediata¹².

Se realiza una cervicotomía de Köcher (3 - 5cm un centímetro sobre el manubrio esternal). Se disecciona respetando la musculatura pretiroidea a través de línea media, hasta localizar la cara anterior traqueal. A continuación, se abre la fascia pretraqueal con ayuda de una tijera de Metzenbaum, y se procede a disección roma manual sobre la superficie traqueal anterolateral para crear un canal de trabajo que permita la introducción del mediastinoscopio. Tras ello, identificamos mediante palpación las estructuras vasculares a tener en cuenta (arteria braquiocefálica, cayado aórtico) así como los ganglios linfáticos (consistencia, relación con la tráquea). Introducimos el videomediastinoscopio e identificamos: arteria braquiocefálica en línea media y a la derecha, cayado aórtico en línea media y hacia la izquierda, vena álgos en el ángulo traqueobronquial derecho y arteria pulmonar en la parte superior sobre la subcarina (<https://vimeo.com/753797702/371de977fd>). Mediante la cánula de disección-aspiración-coagulación se procede a la disección de las estructuras.

Es importante asimismo la identificación del nervio laríngeo recurrente en el espacio paratraqueal izquierdo, así como la vena cava superior, la vena álgos y la pleura mediastínica en el espacio paratraqueal derecho. Posteriormente se toman las biopsias necesarias con pinzas de biopsia según las recomendaciones de la estadificación prequirúrgica de la ESTS indicadas anteriormente.

Mediastinoscopia cervical extendida: es una técnica descrita por primera vez por Specht en 1965², más tarde popularizada por Ginsberg para la estadificación del carcinoma broncogénico izquierdo. Surgió por la necesidad de acceder a las regiones 5 y 6 (subaórtico y paraaórtico) en pacientes con tumores en el pulmón izquierdo con afectación mediastínica (sobre todo hiliares y de lóbulo superior). Tanto las guías clínicas de la ACCP como la ESTS recomiendan la estadificación de dichos territorios ganglionares si todas las demás exploradas son negativas. La incisión es la misma que la utilizada para la mediastinoscopia cervical estándar, pero requiere la disección de la arteria innominada y de la arteria carótida izquierda. Tras ello, para biopsiar los territorios 5 y 6 se introduce el mediastinoscopio entre el arco aórtico y la vena innominada izquierda (también se puede introducir vía anterior a la vena)¹³, después de abrir la fascia que une la arteria braquiocefálica y la arteria carótida primitiva izquierda. Entre las complicaciones, que suponen un 4%, destacamos la parálisis frénica y la lesión de grandes vasos (no se recomienda abrir el mediastinoscopio si el que utilizamos no es rígido). La sensibilidad de la técnica oscila entre el 75% - 94%, VPP de 95% y VPN 80% - 94%³. Es una técnica compleja, por lo que su uso no está muy extendido. Existen alternativas más seguras y con mejores resultados como la videotoracoscopia izquierda.

Las contraindicaciones de esta técnica con similares a las de la mediastinoscopia, aunque cabe mencionar una contraindicación específica, que es la presencia de placas de ateroma en el cayado aórtico, pues supone un riesgo de embolización durante el paso del mediastinoscopio.

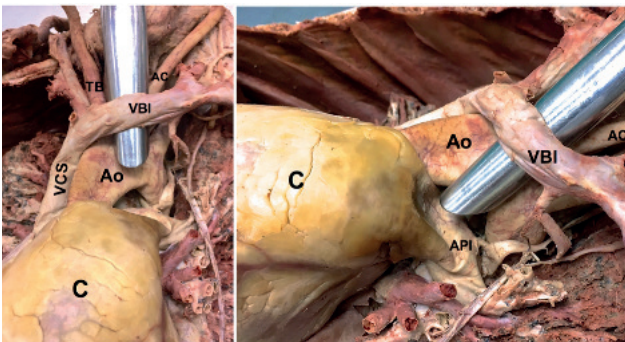


Figura 2: Pieza de disección en cavidad torácica con mediastinoscopio. C: corazón. VCS: vena cava superior. Ao: aorta ascendente. VBI: vena braquiocefálica izquierda. TB: tronco arterial braquiocefálico. AC: arteria carótida primitiva izquierda. API: arteria pulmonar izquierda¹².

Mediastinotomía: se distinguen dos tipos de mediastinotomías, anterior o paraesternal y posterior. Con respecto a la estadificación ganglionar en el carcinoma broncopulmonar, la primera es la utilizada. También es útil en el diagnóstico y extensión de tumores recidivados. En el lado izquierdo, mediante la mediastinoscopia cervical estándar no se consigue explorar los territorios 5 y 6. Así, Stemmer y cols. y McNeill y Chamberlain describieron la mediastinotomía paraesternal izquierda para la estadificación de los carcinomas pulmonares izquierdos, así como para la exploración de tumores centrales en contacto con grandes vasos a este nivel. La mediastinotomía paraesternal derecha es útil en ganglios anteriores a la vena cava superior. La sensibilidad media es del 71% y el VPN del 91% en la estadificación ganglionar¹.

Técnica: bajo anestesia general e intubación orotraqueal se coloca al paciente en decúbito supino. Tras el entallado del campo quirúrgico, se localiza el segundo cartílago costal y se realiza una incisión longitudinal de unos 8 cm. Tras disecar y dislacerar las fibras del pectoral mayor, se procede a la resección del cartílago costal, con posterior ligadura de vasos mamarios. Se accede mediante palpación al mediastino, hasta llegar a la ventana aorto-pulmonar y tomar las biopsias o reseca las estructuras ganglionares necesarias. Puede ser útil la introducción del mediastinoscopio a través de la incisión. Si se progresa y se abre la pleura mediastínica, es posible la exploración del hilio pulmonar, así como de la cavidad pleural y el parénquima pulmonar¹².

Linfadenectomías transcervicales:

A) Linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA)

Consiste en una técnica que, mediante cirugía mínimamente invasiva, realiza una disección mediastínica con el videomediastinoscopio, alcanzando precisión y radicalidad superponibles a un procedimiento abierto con disección ganglionar sistemática. Fue descrita por Hürtgen en 2002 en Alemania, es relativamente novedosa². Se realiza una incisión similar a la mediastinoscopia convencional, y se introduce un videomediastinoscopio bivalvo para permitir un trabajo bimanual. Con ello, se disecciona y reseca en bloque los compartimentos 2R-L, 4R-L, 7 y 8. La sensibilidad aproximada es del 93% con una especificidad del 100% y un VPN del 90%¹². La complicación (6,25 - 9%) más frecuente es la parálisis del nervio recurrente izquierdo. Entre otras, cabe mencionar el quilotorax, la mediastinitis o el derrame pleural.

Las contraindicaciones son relativas: bocio endotorácico, ganglios silicóticos calificados, fibrosis mediastínica u obesidad mórbida, entre otras.

B) Linfadenectomía mediastínica extendida vía transcervical (TEMLA)

Al igual que la VAMLA, esta técnica pretende la extirpación de los ganglios linfáticos mediastínicos y tejido fibroadiposo circundante con objetivo de una estadificación mediastínica exhaustiva y precisa. Fue descrita por Kuzdzal y Zielinski en 2005. Se realiza una incisión cervical de unos 5 - 8 cm que permita la elevación del manubrio esternal con un separador, tras lo que se identifican ambos nervios laríngeos recurrentes y se procede a extirpar todo el tejido linfograso de los territorios 2R-L, 3A-P, 4R-L, 5, 6, 7 y 8. Solo se utiliza el videomediastinoscopio para la disección y exéresis de las estaciones 7 y 8. La sensibilidad es del 96.2% y especificidad del 100%, con un VPN del 99,6% y un VPP del 100%. Entre las complicaciones (6,6%) destacamos la lesión del nervio laríngeo recurrente transitoria, que se produce en el 2,3%, siendo permanente en el 0,8%².

No hay mortalidad escrita en la VAMLA, y la morbilidad es baja (2,3 - 5%). Con respecto a la TEMLA, presenta una mortalidad del 0,3% y una morbilidad del 6,6%.

Las principales indicaciones de las linfadenectomías transcervicales donde tienen elevada rentabilidad son: los tumores periféricos de más de 3 cm, tumores de localización central y sospecha anatómica o metabólica de afectación ganglionar N1. Además, están indicadas especialmente en la estadificación de tumores izquierdos, para aumentar la radicalidad en la disección ganglionar en pacientes intervenidos mediante resección pulmonar mediante VATS, en tumores bilaterales sincrónicos y como método para definir el campo a irradiar en pacientes con tumoraciones irresecables. Cabe mencionar que estos pacientes no son candidatos a remediastinoscopia tras un tratamiento de inducción, siendo reestadificados con métodos de imagen y metabólicos para descartar progresión metastásica de la enfermedad. Se consideran contraindicaciones de estas técnicas la afectación ganglionar mediastínica en TC/PET, así como la afectación mediastínica masiva (*bulky*). Debemos tener en cuenta las mismas contraindicaciones que aquellas de la mediastinoscopia, incluyendo además en la TEMLA la aterosclerosis y la cirugía cardíaca previa, una contraindicación para la disección de las estaciones 5 y 6¹².

Videotoracoscopia: la videotoracoscopia exploradora o *Videothoracoscopic Operative Staging* (VOS) permite la disección ganglionar y exéresis de todas las estaciones mediastínicas, aunque de un solo hemitórax.

Los resultados son similares a la linfadenectomía mediante toracotomía. Como inconveniente, destaca la posibilidad de acceder únicamente a los ganglios del hemitórax intervenido y la presencia de adherencias firmes que dificulten la exploración. Constituye una alternativa a la mediastinoscopia cervical extendida y a la mediastinotomía. Es un complemento a otras técnicas como EBUS/EUS, videomediastinoscopia o VAMLA, cuyo uso se está extendiendo, para el acceso a las estaciones 5 y 6 en tumores de lóbulo superior izquierdo. Además, puede ser útil para valorar la reseabilidad del tumor primario. La sensibilidad es del 99%, con un VPN del 97%³.

Durante los últimos años, la cirugía torácica robótica (RATS) constituye una técnica novedosa y reproducible en la cirugía torácica, en especial en la disección ganglionar hiliomediastínica. Varios estudios comparan la eficacia de la RATS con respecto a la cirugía torácica videoasistida (VATS) en términos de complicaciones, número de ganglios reseados y recurrencia. La RATS permite una disección ganglionar más exhaustiva en los primeros estudios publicados, sin diferencias significativas en las complicaciones ni en la sobreestadificación^{14, 15}.

Videopericardioscopia: en la estadificación del CPCNP, además de la infiltración tumoral ganglionar, otro aspecto importante de los tumores centrales es la invasión directa mediastínica por el tumor. La invasión de los vasos pulmonares intrapericárdicos marca la estadificación T3 o T4, importante para decidir la reseabilidad del tumor. Para ello, esta técnica confirma o descarta la invasión de los vasos pulmonares a este nivel. La vía de abordaje es, al igual que la mediastinoscopia inferior, la subxifoidea. La sensibilidad es del 83,7%, la especificidad del 100% y un VPN del 91,7%, con posible mejoría con el uso de un ecógrafo intrapericárdico².

Otras técnicas:

-Mediastinoscopia retroesternal o prevascular. El mediastinoscopio se introduce por detrás del esternón, accediendo con una incisión idéntica a la mediastinoscopia, siendo necesaria la ayuda de un garfio metálico para elevar el esternón. Es utilizada para biopsiar o extirpar adenopatías o tumores a este nivel¹².

-Biopsia de los ganglios escalénicos por mediastinoscopia. Técnica descrita por primera vez por Lee y Ginsberg en 1966, con la que es posible acceder a la grasa preescalénica tras realiza la mediastinoscopia cervical estándar. Para ello, se introduce el mediastinoscopio por detrás de las inserciones clavicular y esternal del músculo esternocleidomastoideo hasta llegar a la grasa preescalénica para biopsiar las adenopatías subyacentes.

Es útil en tumores N2, pues un porcentaje no despreciable de pacientes tienen invasión linfática supraclavicular (N3)¹⁶.

-Mediastinoscopia-toroscopia. Procedimientos integrados que permite acceder a ambas cavidades pleurales a través del mediastino, mediante la misma incisión utilizada para la mediastinoscopia. Descrita por Deslauriers y cols. en 1972, es utilizada principalmente en la estadificación del carcinoma broncogénico cuando hay sospecha de afectación mediastínica y pleuropulmonar.

CONCLUSIONES

La estadificación mediastínica constituye un componente crucial en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón, pues las opciones de tratamiento y el pronóstico varían dependiendo del estadio de la enfermedad. Es importante conocer y entender por parte de neumólogos y cirujanos torácicos las ventajas y desventajas de cada procedimiento y el papel de la estadificación mediastínica invasiva en la toma de decisiones. Las distintas técnicas ofrecen en los casos seleccionados buenos resultados en la estadificación oncológica, con escasas complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- De leyn P, Dooms C, Kuzdzal J et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2014; 45(5): 787–98.
- Matilla JM. Cáncer de pulmón [Monografía en Internet]. Barcelona: Respira. Fundación Española del pulmón. SEPAR; 2016 [acceso 4 de octubre de 2021]. Disponible en: Matilla JM. Cáncer de pulmón. Barcelona: Respira. Fundación Española del Pulmón. SEPAR; 2016.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl): e211S-e250S.
- Ost DE, Niu J, Zhao H, Grosu HB et al. Quality gaps and comparative effectiveness in lung cancer staging and diagnosis. *Chest*. 2020; 157(5): 1.322–45.
- Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF et al. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(12): 960–8.
- Zhang J, Guo J-R, Huang Z-S et al. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2021; 58(6): 2100055.
- Figueiredo VR, Cardoso PFG, Jacomelli M et al. Terra RM. EBUS-TBNA versus surgical mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in potentially operable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2020; 46(6): e20190221.
- Visser MPJ, van Grimbergen I, Hölter J et al. Performance insights of endobronchial ultrasonography (EBUS) and mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in lung cancer. *Lung Cancer*. 2021; 156: 122–8.
- Hernández JR, Cordovilla R, Novoa NM et al. Carcinoma broncogénico: diagnóstico y estadificación. En: Jiménez CA, Peces G, Moreno R, Plaza V. Manual SEPAR Neumología y Cirugía Torácica. 4ªEd. GSK; 2018. Cap. 68.
- Benouaich V, Marcheix B, Carfagna L et al. Anatomical bases of left recurrent nerve lesions during mediastinoscopy. *Surg Radiol Anat*. 2009; 31(4): 295–9.
- Elsayed H. Haemothorax after mediastinoscopy: A word of caution. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012; 41(1): 138–9.
- Call S, Rami-Porta R, Obiols C. La exploración quirúrgica del mediastino: mediastinoscopia, mediastinotomía y otras técnicas. En: Jiménez CA, Peces G, Moreno R, Plaza V. Manual SEPAR Neumología y Cirugía Torácica. 4ªEd. GSK; 2018. Cap. 68.
- Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2008; 34(5): 1.081–4.
- Haruki T, Takagi Y, Kubouchi Y et al. Comparison between robot-assisted thoracoscopic surgery and video-assisted thoracoscopic surgery for mediastinal and hilar lymph node dissection in lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021; 33(3): 409–17.
- Kneuert PJ, Cheufou DH, D'Souza DM et al. Propensity-score adjusted comparison of pathologic nodal upstaging by robotic, video-assisted thoracoscopic, and open lobectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 158(5): 1.457–1.466.e2.
- Lee JD, Ginsberg RJ. Lung cancer staging: The value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62(2): 338–41.

NEUMOMEDIASTINO ESPONTÁNEO: ORDEN EN EL CAOS

S. Campbell-Silva.
Clínica Mediláser.

Sr. director:

A propósito de la publicación por parte de González Pérez *et al.*¹ y Fernández Muñoz *et al.*², expresamos nuestra opinión sobre el neumomediastino (NM) que los autores denominan “espontáneo” (NME).

Los primeros concluyen: “*En definitiva, la complicación está relacionada con un daño y ruptura de la membrana alveolar, causada por la enfermedad*” y los segundos: “*esta complicación es un indicador de destrucción pulmonar*”. Con estas aseveraciones, que son correctas, ya estamos expresando que este tipo de NM no puede ser espontáneo, sino secundario al daño ocasionado por el SARS-CoV-2 sobre la estructura del parénquima pulmonar.

Según la definición, el NM verdaderamente espontáneo no puede tener ningún elemento que lo origine: “se refiere a la presencia de aire en el mediastino en sujetos sanos sin un factor causal evidente como una operación, aire después de una perforación viscosa, presencia de infección o trauma³”. Aunque esta es una definición antigua, continua vigente, lo mismo que la clasificación del MN en dos categorías o grupos: espontáneo (cuando no existe una causa desencadenante que lo ocasione) y secundario (cuando se identifica un factor causal)³. En esta clasificación el grupo espontáneos no se correlaciona con su definición. En este grupo, que es el grupo en donde no debe existir un factor desencadenante, incluyen factores predisponente y precipitantes que lo originan. La categoría secundaria está dominada por el trauma iatrogénico y no iatrogénico, pero igualmente incluyen factores predisponente y precipitantes no traumáticos que también lo ocasionan, lo cual hace más confusa esta clasificación.

Con el paso del tiempo el grupo secundario se ha simplificado asociándolo con eventos traumáticos y el espontáneo con cualquier neumomediastino que su origen no sea el trauma. Así, todo NM que no sea traumático es espontáneo, pero la literatura médica actual llama “espontáneo” al grupo que tiene mayor causa desencadenante, debido a que la definición no es concordante con lo informado⁴⁻⁶.

En nuestra opinión, es más razonable llamar al grupo espontáneo como primario (que es poco frecuente), para diferenciarlo del secundario (muy frecuente), contrario a lo que se aprecia en la literatura. El grupo primario es el mismo espontáneo, idiopático, enfisema mediastínico o síndrome de Hamman. Preferimos el término primario para evitar confusiones con los epónimos.

En consecuencia, tanto la definición como la clasificación del NM están mal utilizadas. Un factor predisponente del NM secundario puede ser cualquier hecho que comprometa la estructura pulmonar, ya sea congénita, hereditaria o genética (bronquiectasias, fibrosis quística, alteraciones del surfactante, etc.) o adquirida (asma, EPOC, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía por SARS-CoV-2, etc.). Un factor precipitante puede ser un acceso de tos, trabajo de parto, ejercicio intenso, uso de drogas inhaladas, defecación, ventilación mecánica, etc., que pueden actuar en una persona sana o en una con enfermedad pulmonar subyacente^{5,6}, y ocurre inmediatamente antes como evento desencadenante.

El NM que ocurre en una persona sana y sin dichos factores es un verdadero NM primario. Evento que por su rareza es muy poco informado en la literatura médica mundial⁷⁻¹⁰.

En la **figura 1** proponemos nuestra clasificación del neumomediastino, que hemos modificado de las referencias 4, 5 y 6 para mayor claridad.

Recibido: 25.06.2022 Aceptado: 15.07.2022

Dr. Santiago Campbell-Silva
santiago.campbell@gmail.com

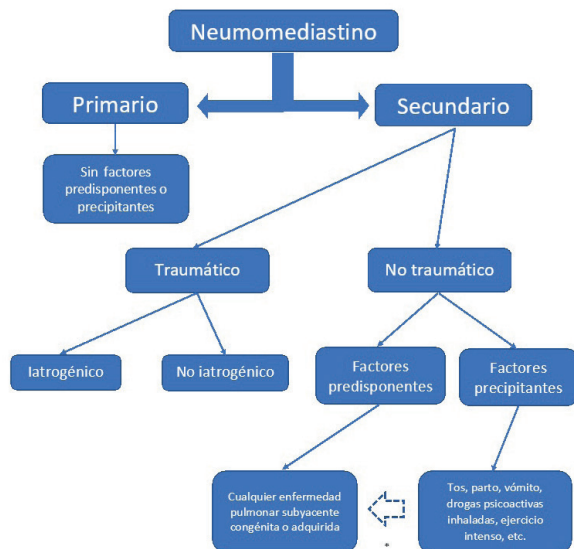


Figura 1: Clasificación del neumomediastino

* Los factores precipitantes pueden actuar sobre los predisponentes

BIBLIOGRAFÍA

- González Pérez C, Muñoz Zara P, Soto Campos JG. Descripción de 4 casos de neumomediastino en pacientes con covid-19 en el hospital de Jerez de la Frontera. *Rev Esp Patol Torac* 2022; 34(2): 130-131.
- Fernández Muñoz I, Pérez Méndez V et al. Neumomediastino en pacientes con covid-19 ingresados en uci: serie de casos y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol Torac* 2022; 34(2): 135-137.
- Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G et al. Pneumomediastinum. *J Thorac Dis.* 2015;7: S44-S49. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.11.
- Campbell-Silva S, Campbell-Quintero S, Campbell-Quintero S. ¿Es correcto el término «neumomediastino espontáneo»? *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 319-320. <https://dx.doi.org/10.35366/103460>.
- Campbell-Silva, Santiago. Pneumomediastinum in COVID-19 Patients. *Global Journal of Medical Research*, [S.I.], dec. 2020. ISSN 2249-4618. DOI.org/10.34257/GJMRVOL20IS12PG7.
- Campbell-Silva Santiago, Campbell-Quintero S, Campbell-Quintero S et al. NEUMOMEDIASTINO POR SARS-CoV-2. Propuesta de clasificación del neumomediastino. *Acta Médica Colombiana*. En prensa 2022.
- Kira K, Inokuchi R, Maehara H et al. Spontaneous Pneumomediastinum. *BMJ Case Rep* 2016. DOI:10.1136/bcr-2015-213550.
- Novakov IV. Idiopathic pneumomediastinum – case report and review of the literature. *Trakia J. Sci.* 2019; 17: 269-272. DOI: 10.15547/tjs.2019.03.015.
- Wahab A, Chaudhary S, Smith SJ. A rare case of spontaneous pneumomediastinum in a healthy young man. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: A5491.
- Mochila-Díaz JN, Walteros-Cárdenas J, Mora-Bautista. Neumomediastino espontáneo idiopático. Primer caso pediátrico en Colombia. *MÉD. UIS.* 2019; 32(2):47-52. DOI: 10.18273/revmed.v32n2-2019006.