



respirar

REVISTA CIENTÍFICA

Edición trimestral

ALAT

Presidente

Dr. Adrián Rendón • MÉXICO

Vice Presidente:

Dra. Lorena Noriega • PANAMÁ

Secretario Ejecutivo

Dr. Abelardo Elizondo • MÉXICO

Tesorero

Dra. Susana Luhning • ARGENTINA

Presidente pasado

Dr. Francisco Arancibia • CHILE

Dirección editorial

Dr. Carlos Luna, Dr. Francisco Arancibia

Editores adjuntos

Dr. Adrián Rendón, Dr. Rogelio Pérez Padilla, Dr. Gustavo Zabert

MIEMBROS:

Antonio Anzueto (San Antonio, TX, USA)

Joan Barberá (Barcelona, España)

Giovanni Battista Migliori (Tradate, Italia)

Francesco Blasi (Milán, Italia)

Alejandro Casas (Bogotá, Colombia)

Juan Carlos Celedón (Pittsburgh, PA, USA)

Alejandro Díaz (Boston, MA, USA)

José Jardim (San Pablo, Brasil)

Ignacio Martín Loeches (Dublin, Irlanda)

María Montes de Oca (Caracas, Venezuela)

Michael Nierderman (Nueva York, NY, USA)

Fernando Pálizas (CABA, Argentina)

Andrés Palomar (CDMX, México)

Vicente Plaza (Barcelona, España)

Julio Ramírez (Louisville, KY, USA)

Marcos Restrepo (San Antonio, TX, USA)

Moisés Selman (CDMX, México)

Antoni Torres (Barcelona, España)

Carlos Torres (Bogotá, Colombia)

Tobias Welte (Hannover, Alemania)

Mauro Zamboni (Río de Janeiro, Brasil)

Departamentos científicos ALAT

Asma | Circulación pulmonar | Cirugía torácica | Cuidados Respiratorios | Endoscopia | Enfermedades Infecciosas | Enfermedades Intersticiales | EPOC | Fisiopatología | Imágenes | Medicina crítica | Oncología torácica | Pediatría | Sueño | Tabaquismo | Trasplante pulmonar | Tuberculosis

INDEXACIÓN



Respirar 2025; 17(1): 1-92

respirar@alatorax.org | web@alatorax.org

www.alatorax.org

ISSN 2953-3414

Contenido

Editorial

- Revista RESPIRAR accede a indexación en SciELO **3**
Carlos Luna, Francisco Arancibia

ORIGINALES

- Guía de Práctica Clínica de Asma Grave, ALAT 2024 **7**
Ignacio Zabert, Ana Stok, Carmen Cano, Patricia Fernández, Felicia Montero, Natalia García, Carlos Celis, Agustín Acuña Izcaray, Marcia Pizzichini, Juan Carlos Vázquez, Miguel Bergna, Abraham Alf Munive, Sergio Zunino, Renato Casanova, María Parada, Martín Maillo, Ricardo Figueiredo, Lorena Noriega, Marcos Hernández, Miguel Antúnez, María Alfaro Coto, Lilian Ballini, Fernando Morret Vera, Audrey Piotrostanalzki, Isabel Villanueva, Lucía Fernández, Erika López Estrada, Paulina Trujillo, Oscar Benítez, Gabriel García

- Validación de la escala DECAF para predecir la mortalidad hospitalaria en exacerbaciones agudas de EPOC de una cohorte en un hospital suramericano **31**
Jorge Andrés Hernández Navas, Luis Andrés Dulcey Sarmiento, Jaime Alberto Gómez Ayala, Juan Sebastián Therán León, Valentina Ochoa

- EQ-5D como herramienta para evaluar calidad de vida de osteosíntesis costal **39**
Miguel Alejandro Kees, Gregorio Kohan, Gonzalo Fernández Sily, Pedro Antonio Bollea, Ivanna Giselle Chalfoun, Héctor Eduardo Roldán, Juan José Anastasio

- Factores asociados con el cierre exitoso de la fístula broncopleurales posneumonectomía en pacientes con empiema en un hospital de Lima, Perú **53**
Ricardo Taipe Mallqui, Fernando Valdivia Mamani, José Palacios León, Luz Rosadio Portilla

REVISIÓN

- Eszopiclona y apnea del sueño: Umbrella Review **64**
Pablo Andrés Miranda Machado

CASOS CLÍNICOS

- Cirugía luego de terapia de inducción (neoadyuvancia) con pembrolizumab en adenocarcinoma de pulmón con alta expresión de PD-L1 **71**
Alejandro Gabriel Da Lozzo, Gabriel Alberto Biancotti, Juan Pablo Re, Juan Pablo Santilli

- Bronquitis plástica de origen multifactorial en adulto **79**
Miguel Osejo Betancourt, Ossner Omar Bustamante García

- Fibrofoliculomas y enfermedad pulmonar quística: reporte de un caso **85**
Juliana Pineda-Ortega, Álvaro Cordero Solarte, Javier Iván Lasso Apraz

- Poliangéftis granulomatosa con eosinofilia: reporte de caso **90**
Julia Zoucas Nunes de Souza, Isabel Maria Lopes, Marina Adriani Zoucas

Editorial

Revista RESPIRAR accede a indexación en SciELO

RESPIRAR Journal Indexed in SciELO

Dr. Carlos Luna^{ORCID} y Dr. Francisco Arancibia^{ORCID}
Editores en Jefe, Respirar

Estimados lectores de la revista Respirar, la historia de nuestra publicación se remonta al año 2009, durante la presidencia de ALAT del Dr. Mauro Zamboni, cuando se crea el Newsletter ALAT-ULASTER que lleva por nombre revista "Respirar". Esta fue erigida dentro del prototipo de un programa de educación continua de ALAT para neumólogos y tenía como objetivo principal suministrar a nuestros asociados material educacional de alta calidad. El comité editorial de **Respirar** estaba integrado por los Dres. Rogelio Pérez Padilla, María Montes de Oca y Alejandra Rey; el año 2013 y bajo la presidencia de la Dra. María Montes de Oca, asumieron la dirección editorial de la revista la Dra. Silvia Quadrelli y la Dra. Alejandra Rey; posteriormente, el año 2017 y bajo la presidencia de ALAT del Dr. Andrés Palomar, asumieron la revista Respirar los Dres. Carlos Luna y Francisco Arancibia. Durante este periodo se publicaron de 1 a 4 números anuales.

Sin embargo, buscando un valor agregado de la revista y para cumplir con uno de los objetivos estratégicos de ALAT, los editores con el apoyo de la directiva de ALAT presidida por el Dr. Mark Cohen decidieron dar un giro a esta publicación y transformar a **Respirar** desde una Revista Educativa a un Journal Científico convencional. El primer número de esta revista, ahora científica, se realizó en diciembre del 2020 y ahora tiene como primer objetivo la difusión de la investigación que se realiza en Latinoamérica en patología respiratoria, sueño y medicina crítica. Las características de esta revista son las siguientes: una publicación y acceso gratuitos para lectores y autores; una publicación regular con cuatro números al año; publicación de artículos de investigación después de la evaluación por pares; incorporación de una nueva plataforma y flujo de trabajo (OJS/PKP) para la admisión y gestión editorial más ágil de los artículos. En estos cuatro años de funcionamiento como revista científica, el número de trabajos de investigación, casos clínicos y revisiones de temas se ha incrementado significativamente para su publicación, con 23% de rechazo (Figura 1). Simultáneamente, **Respirar** se ha indexado consecutivamente en Latindex 2.0, LILACS, Malena, DOAJ, Dialnet, Núcleo básico de revistas científicas de Argentina y, desde diciembre de 2024, en SciELO; logrando mayor visibilidad internacional.

Clave en el diseño y funcionamiento de esta nueva estructura **Respirar** ha sido la incorporación de la Lic. Mercedes Cavallero como secretaria de redacción, con vasta experiencia en publicaciones científicas médicas. Asimismo, han contribuido al éxito de esta publicación un cuerpo editorial reconocido y constituido por los editores adjuntos (Dr. Rogelio Pérez-Padilla, Dr. Adrián Rendón y Dr. Gustavo Zabert), el comité editorial internacional y los miembros de ALAT directores de los departamento científicos ALAT en funciones, durante el tiempo que dure su nombramiento como tal.

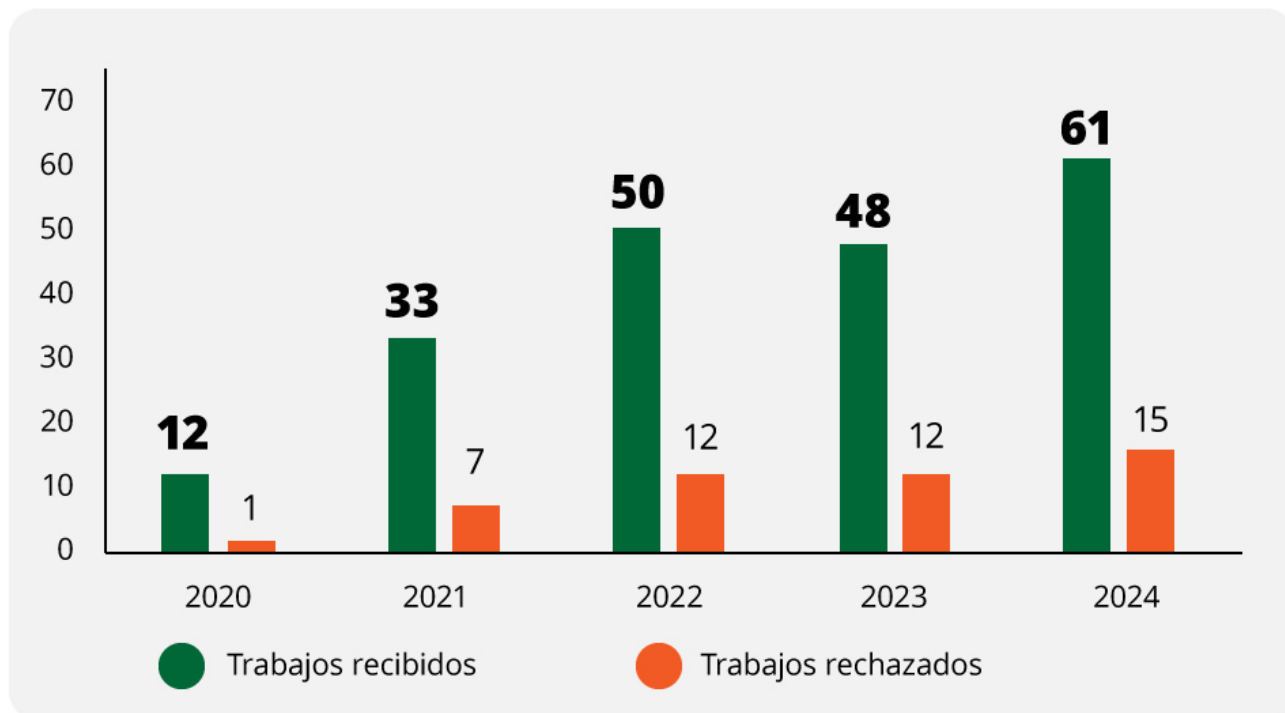


ISSN 2953-3414

Respirar 2025; 17 (1): 5

Figura 1.

Gráfico de barras donde se aprecia el crecimiento de manuscritos enviados para su publicación observado a partir del año 2020



¿Qué es SciELO y qué significa el ingreso de Respirar a SciELO para la revista y para ALAT?

El programa SciELO, implementado como política de apoyo a la comunicación científica en acceso abierto, fue adoptado por 16 países que conforman una red de colecciones nacionales de revistas de calidad: (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, España, Indias Occidentales, México, Paraguay, Perú, Portugal, Sudáfrica y Uruguay).

Este modelo de publicación fue perfeccionado por los países de la red, junto con las organizaciones responsables de los estándares de comunicación científica, buenas prácticas operativas y éticas, y expertos en comunicación de investigación.

SciELO avanza a nivel global como uno de los primeros programas de infraestructura nacional de comunicación de investigaciones en Ciencia Abierta, reeditando la adopción pionera del acceso abierto en 1998. Por otro lado, SciELO www.scielo.org brinda acceso a todas las colecciones de la Red SciELO en los idiomas inglés, español y portugués.

El haber accedido a SciELO como corolario del camino antes trazado con otras indexaciones más arriba descritas ubica oficialmente a **Respirar** como miembro de la Red, como líder en acceso abierto a la literatura científica comunicada por revistas. Este acceso es un paso crucial para aspirar a cumplir con el objetivo de mejorar el impacto de nuestro journal latinoamericano de manera de allanar el camino para transformarlo en una publicación de impacto internacional y así encarar el objetivo de trabajar para intentar acceder en el futuro a la indexación en PubMed.

RECIBIDO:
27 octubre 2024
ACEPTADO
13 enero 2025

Guía de Práctica Clínica de Asma Grave, ALAT 2024

Clinical Practice Guideline of Severe Asthma, ALAT 2024

Ignacio Zabert
<https://orcid.org/0000-0002-8693-5901>
Ana Stok
<https://orcid.org/0000-0002-1810-9130>
Carmen Cano
<https://orcid.org/0000-0003-3954-1368>
Patricia Fernández
<https://orcid.org/0009-0008-7434-9690>
Felicia Montero
<https://orcid.org/0000-0003-2909-6619>
Natalia García
<https://orcid.org/0000-0002-7717-0484>
Carlos Celis
<https://orcid.org/0000-0001-8405-4513>
Agustín Acuña Izcaray
<https://orcid.org/0000-0003-3159-6700>
Marcia Pizzichini
<https://orcid.org/0000-0001-7409-7536>
Juan Carlos Vázquez
<https://orcid.org/0000-0002-0879-1324>
Miguel Bergna
<https://orcid.org/0000-0001-5034-0749>
Abraham Alí Munive
<https://orcid.org/0000-0003-2153-0492>
Sergio Zunino
<https://orcid.org/0000-0002-7595-5587>
Renato Casanova
<https://orcid.org/0000-0003-3960-8526>
María Parada
<https://orcid.org/0009-0004-9645-8020>
Martín Maílo
<https://orcid.org/0009-0009-5967-0723>
Ricardo Figueiredo
<https://orcid.org/0000-0003-2128-2775>
Lorena Noriega
<https://orcid.org/0000-0003-1806-9797>
Marcos Hernández
<https://orcid.org/0009-0008-0959-4243>
Miguel Antúnez
<https://orcid.org/0000-0002-5759-0377>
María Alfaro Coto
<https://orcid.org/0009-0004-6977-2196>
Lilian Ballini
<https://orcid.org/0000-0003-3024-6880>
Fernando Morett Vera
<https://orcid.org/0000-0002-1040-0329>
Audrey Piotrostanalzki
<https://orcid.org/0009-0004-4372-1366>
Isabel Villanueva
<https://orcid.org/0000-0002-7892-2449>
Lucía Fernández
<https://orcid.org/0000-0002-9873-7689>
Erika López Estrada
<https://orcid.org/0000-0003-4542-5224>
Paulina Trujillo
<https://orcid.org/0009-0008-3960-6663>
Oscar Benítez
<https://orcid.org/0009-0006-8986-3786>
Gabriel García
<https://orcid.org/0000-0002-4268-4960>

Ignacio Zabert¹, **Ana Stok²**, **Carmen Cano³**, **Patricia Fernández⁴**, **Felicia Montero⁵**, **Natalia García⁶**, **Carlos Celis⁷**, **Agustín Acuña Izcaray⁸**, **Marcia Pizzichini⁹**, **Juan Carlos Vázquez¹⁰**, **Miguel Bergna¹¹**, **Abraham Alí Munive¹²**, **Sergio Zunino¹³**, **Renato Casanova¹⁴**, **María Parada¹⁵**, **Martín Maílo¹⁶**, **Ricardo Figueiredo¹⁷**, **Lorena Noriega¹⁸**, **Marcos Hernández¹⁹**, **Miguel Antúnez²⁰**, **María Alfaro Coto²¹**, **Lilian Ballini²²**, **Fernando Morret Vera²³**, **Audrey Piotrostanalzki²⁴**, **Isabel Villanueva²⁵**, **Lucía Fernández^{25,26}**, **Erika López Estrada³**, **Paulina Trujillo²⁷**, **Oscar Benítez²⁸**, **Gabriel García²⁹**

1. Centro de Enfermedades del Tórax, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.
2. Grupo Asma NOA, Investigaciones en Patologías Respiratorias, Tucumán, Argentina.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Clínica de Asma, Ciudad de México, México.
4. Centro de Investigación Enfermedades Respiratorias, Santiago de Chile, Chile.
5. Hospital Clínica Bíblica, Centro de Investigación, San José, Costa Rica.
6. Comité de asma grave de República Dominicana CAG, Santo Domingo, República Dominicana.
7. Hospital Universitario San Ignacio, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neumología, Bogotá, Colombia.
8. Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.
9. Federal University of Santa Catarina Brazil, Centre for Research on Asthma and Airway Inflammation, Santa Catarina, Brasil.
10. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (UNAM-INNER), Neumología, Ciudad de México, México.
11. Centro Médico de Enfermedades Respiratorias (CEMER), Buenos Aires, Argentina.
12. Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.
13. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
14. Hospital Nacional Dos de Mayo, Clínica Internacional, Lima, Perú.
15. Clínica Universidad de Los Andes, Centro Enfermedades Respiratorias, Santiago de Chile, Chile.
16. Ibamédica, Santa Fe, Argentina.
17. Universidade Estadual de Feira de Santana Brasil, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Brasil.
18. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá, Panamá.
19. Santuario Güemes, Buenos Aires, Argentina.
20. Clínica Alemana de Santiago, Servicio Enfermedades Respiratorias, Santiago de Chile, Chile.
21. Hospital México, San José, Costa Rica.
22. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Pneumologia, San Pablo, Brasil.
23. Hospital San Javier, Guadalajara, México.
24. Universidad da Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.
25. Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.
26. Universidad de la República Uruguay (UDELAR), Facultad de Medicina, Cátedra de Neumología, Montevideo, Uruguay.
27. Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile, Chile.
28. Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.
29. Centro de Investigaciones Respiratorias de La Plata, La Plata, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Dr. Gabriel García, gabrielgarcia.cepir@gmail.com

Resumen

El asma afecta a millones de personas en todo el mundo, incluida América Latina. El asma grave suele estar subdiagnosticada, con dificultad tanto en el acceso a un tratamiento adecuado como en el acceso a servicios de salud de calidad y existe un bajo nivel de educación sobre su manejo; esto tiene un impacto significativo en la morbilidad y calidad de vida de los pacientes. En el año 2020, elaboramos la Guía de Asma Grave de la ALAT. Considerando la necesidad de actualizar y desarrollar nuevas recomendaciones, presentamos este documento basado en la mejor evidencia disponible al año 2024.

En esta nueva Guía 2024, las recomendaciones se han basado en la mejor evidencia disponible y han sido consensuadas por un grupo de expertos que representan a la mayoría de las sociedades médicas latinoamericanas miembros de la ALAT. Se utilizó el panel Delphi modificado para lograr un nivel de consenso adecuado para cada una de las recomendaciones incluidas en esta GPC. Se incluyen seis temas nuevos como el papel de la triple terapia inhalada en la definición del asma grave, los nuevos conceptos de remisión del asma y fracaso del tratamiento, la identificación de factores de riesgo de exacerbaciones, la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos en el tratamiento del asma grave dependiente de corticoides en adultos y, por último, la eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-TSLP (tezepelumab).

Una guía específica para el manejo del asma grave es esencial para mejorar el diagnóstico, estandarizar los tratamientos, reducir las desigualdades en la atención y fortalecer los sistemas de salud haciendo un uso más eficiente de los recursos disponibles.

Palabras clave: asma, guías de práctica clínica, exacerbación, remisión, tratamiento.

Abstract

Asthma affects millions of people around the world, including Latin America. Severe asthma is often underdiagnosed, with difficulty in both access to appropriate treatment and access to quality health services and there is a low level of education on its management; this has a significant impact on morbidity and mortality and quality of life of patients. In the year 2020 we elaborated the ALAT Severe Asthma GUIDE, considering the need to update and develop new recommendations, we present this document based on the best available evidence to the year 2024. In this new Guideline 2024, the recommendations have been based on the best available evidence and have been agreed upon by a group of experts representing most of the Latin American medical societies that are members of ALAT. The modified Delphi panel was used to achieve an appropriate level of consensus for each of the recommendations included in this CPG. Six new topics were included, such as the role of inhaled triple therapy in the definition of severe asthma, the new concepts of asthma remission and treatment failure, the identification of risk factors for exacerbations, the efficacy and safety of biologics in the treatment of adults with severe corticosteroid-dependent asthma and, finally, the efficacy and safety of anti-TSLP antibodies (tezepelumab). A specific guideline for the management of severe asthma is essential to improve diagnosis, standardize treatments, reduce inequalities in care and strengthen health systems by making more efficient use of available resources.

Keywords: asthma, clinical practice guidelines, exacerbation, remission, treatment.

Introducción

El asma continúa siendo una de las enfermedades respiratorias crónicas más prevalentes alrededor del mundo y se estima que afecta aproximadamente a 300 millones de personas¹ y que alrededor de 40 millones de estas viven en Latinoamérica.² Aunque una proporción alta de pacientes alcanzan un adecuado control de la enfermedad con el manejo establecido, una pequeña proporción de ellos no logran alcanzar una mejoría satisfactoria de su sintomatología, lo que afecta su calidad de vida de forma significativa. El asma grave constituye aproximadamente el 5% de la población de asmáticos, aunque algunos reportes indican que esta proporción podría ser mayor en ciertos grupos etarios, lo que representa un desafío clínico y a su vez una carga sanitaria importante tanto para pacientes como para instituciones públicas y privadas, con el consiguiente aumento de la morbilidad y mortalidad de dicha enfermedad. Diversos estudios coinciden en que en Latinoamérica los pacientes en general tienen un control del asma poco satisfactorio asociado a una pobre concientización de la gravedad que representa esta enfermedad. Un problema que se suma al anterior es que la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica es baja por parte de los médicos y los pacientes.³

La terapéutica del asma grave se ha modificado con la inclusión en los sistemas de salud de las terapias biológicas, debido a que han demostrado disminución del riesgo de exacerbaciones, el uso de corticosteroides sistémicos, mejoría de la función pulmonar y el control del asma en muchos pacientes afectados por esta enfermedad.⁴ Sin embargo, el acceso a los mismos es diferente entre todos los países de la región⁵ y se desconoce la proporción de pacientes merecedores de la terapia biológica que carecen de un seguro médico y se han reportado barreras importantes para el acceso a ella, sobre todo en los países de ingreso bajo y medio.⁶ Esta situación regional y el reconocimiento de la importancia de las formas más graves de la enfermedad han motivado a que el Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax, en el año 2020 haya publicado la primera versión de la Guía Práctica Clínica (GPC) de Asma Grave.^{7,8} Dicho documento tuvo como objetivos principales destacar tópicos como el diagnóstico de asma grave, la evaluación, fenotipificación de los pacientes, la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas y un algoritmo de tratamiento de fácil uso en la práctica diaria. Debido a la gran aceptación recibida por la comunidad médica en toda Latinoamérica de dicha GPC, el Departamento de Asma ALAT trabajó en la actualización de la misma, llamada ahora Guía de Asma Grave ALAT 2024. Tal como ocurrió en la versión 2020, el objetivo primordial de este documento fue elaborar recomendaciones médicas basadas en la mejor evidencia disponible, que colaboren en la toma de decisiones médicas, ayuden a los médicos y al sistema de salud a gestionar una selección y adquisición de recursos más precisos y convenientes. Todo ello bajo un único fin que es intentar reducir la morbilidad y mortalidad del asma en Latinoamérica.

Materiales y método

Grupo de desarrollo de la Guía (GDG)

Para el desarrollo de la Guía se conformaron dos grupos de trabajo, uno compuesto por 9 expertos clínicos en neumología, miembros del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax, y dos expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de Revisiones sistemáticas (RS) y GPC denominado Grupo Nuclear (GN); y un Grupo Ampliado (GA) conformado por 20 neumólogos representantes de cada sociedad nacional miembro ALAT. El GN se reunió en múltiples ocasiones a distancia a través de plataformas *on line* para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como los aspectos importantes en la definición de los alcances generales de la GPC y la lista de preguntas clínicas estructuradas. El GN se reunió en forma presencial en la ciudad de Punta Cana, República Dominicana, para consensuar el documento de alcances y la lista de preguntas clínicas el 10 de agosto del 2023, durante el 17º Congreso ALAT. El Grupo GN no participó en el panel Delphi. Los miembros del GA solo participaron de la votación de las recomendaciones mediante el panel Delphi.⁹⁻¹¹

Definición de alcances

El GN llevó a cabo la definición de los alcances generales de la GPC en donde se acordaron las características de la población incluida a tratar, así como también las características de la población que no se incluirá en el documento. El GN decidió utilizar el mismo documento de alcances utilizado previamente en la guía 2020.

Preguntas clínicas estructuradas

El GN desarrolló de forma consensuada el listado completo de preguntas clínicas. Las mismas abordaron brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes de acuerdo con los miembros del GN. De igual forma se consideraron nuevas terapéuticas y pruebas diagnósticas que están modificando el manejo de los pacientes con asma grave en la actualidad. Se buscó que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda y la revisión de la evidencia científica, y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea la GPC. El listado de preguntas contempló la población, las intervenciones y los comparadores estipulados en el documento de alcances. El GN evitó introducir aspectos nuevos no incluidos en el documento de alcance de la guía. Se consideró el esquema PICO (acrónimo de Patient, Intervention, Comparison, Outcome) en la mayoría de las preguntas.¹²⁻¹⁴

Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

La evidencia fue identificada siguiendo algoritmos y estrategias validadas internacionalmente. Se identificaron y emplearon términos MeSH (Medical Subject Headings, por sus siglas en inglés) para ensamblar una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita para que sea reproducible en un futuro. De acuerdo con la naturaleza de la pregunta clínica a responder, se estableció el tipo de estudio que fuera más confiable para contestarla y, a partir de ahí, otros tipos de estudios que ayuden a responder, aunque con menos confianza en los resultados, siguiendo los modelos de clasificación de la evidencia. La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que ya existan sobre el mismo tema. Esto permitió facilitar el ensamblaje del documento de alcances y la identificación de preguntas clínicas relevantes sobre el tema. A partir de esto, se llevó a cabo la identificación, la evaluación y la síntesis de la evidencia científica. Las bases de datos que recopilan GPC fueron consultadas usando los términos MeSH en caso de que existieran, o en defecto, términos médicos avalados en revisiones sistemáticas ya publicadas. En la búsqueda exhaustiva de RS, se ensamblaron distintas estrategias de búsquedas y se utilizaron diversas bases de datos generales y especializadas en RS. Se emplearon estrategias de búsquedas publicadas y validadas que hayan demostrado ser sensibles y específicas, así como los términos MeSH. Se consultó Cochrane Library, The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination databases (includes DARE), Centre for Reviews and Dissemination, National Institute for Health Research (UK), Database of Promoting Health Effectiveness Reviews The Database of Promoting Health Effectiveness Reviews (DoPHER), TripDatabase, MEDLINE, PubMed (National Library of Medicine in the United States) y EMBASE a través de OVID, NICE y el NIHR (National Institute for Health Research de UK) para identificar respuestas de alta calidad. Solamente en los casos donde las preguntas clínicas no encontraron una RS para ser respondidas o las GPC no hubieran identificado evidencia científica de alta calidad, se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas de la literatura para identificar estudios clínicos que respondieran a esa pregunta. Las bases de datos que se consultaron para identificar estudios clínicos publicados fueron: The Cochrane Library up to 2023, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Issue 1 2023), Medline 1950-2023 (OVID), Embase 1980-2023 (OVID), Cinahl 1982-2023 (NLH Search 2.0), LILACS (1998 to 2023), ARTEMISA (1999 to 2023), SciELO (1999 to 2023).¹⁵⁻¹⁸

Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia

Se emplearon herramientas diseñadas y validadas internacionalmente para evaluar la calidad de la evidencia científica considerando el tipo de documento evaluado. En el caso de las GPC, se empleó la herramienta AGREE II (*The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) que fue diseñada para evaluar la calidad metodológica y variabilidad de las GPC. En el caso de las RS, se empleó la herramienta AMSTAR II (*assessing the methodological quality of systematic reviews*).^{19,20} Para el caso en el que se condujo una RS de estudios clínicos, se utilizaron las siguientes herramientas validadas: CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) lineamientos para ECA, MOOSE (*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*), QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) para estudios de prueba diagnóstica, STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacional. Se han publicado una gran cantidad de clasificaciones para evaluar la calidad de la evidencia, sin embargo, nosotros decidimos por consenso utilizar la escala desarrollada por SIGN, la cual utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a revisiones sistemáticas de estos ensayos, y el 4 a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++, + y -). De esta forma, con la ayuda de la plantilla de lectura crítica se evalúa cada estudio, ya sea estudios individuales (ECAS, cohortes, etc.) o RS.²²⁻²⁴

Extracción de la evidencia y análisis

Una vez que las RS fueron evaluadas en su calidad e incorporadas al cuerpo de evidencia científica, se llevaron a cabo reuniones con el GN para revisar el texto completo de cada una de las RS para poder extraer los resultados. Se consideraron las medidas de asociación, resultado de los metaanálisis reportados en las mismas para determinar el tamaño del efecto global, ya fuese de la Razón de Momios (Odds Ratio, por sus siglas en inglés), el Riesgo Relativo (Relative Risk, por sus siglas en inglés) o la diferencia de los Promedios Ponderados de los Efectos (weighted mean estimate of the effect) de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GN. Para estudios de prueba diagnóstica es importante considerar otras medidas de asociación tales como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y predictivos negativos.^{25,26} En los casos de las preguntas clínicas en donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar estudios clínicos.

Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GN se reunieron en diversas ocasiones para revisar el cúmulo de evidencia que responde a las preguntas clínicas estructuradas y de acuerdo con el nivel de evidencia determinar el grado de recomendación y la redacción de estas. Las recomendaciones clínicas brindan lineamientos para los tomadores de decisión, es por ello que el GN tuvo cuidado en que la redacción de las mismas evitara ambigüedades. Se tomó en cuenta la evidencia científica, pero el GN también consideró su experiencia clínica en la redacción de las recomendaciones. Las recomendaciones consideraron también la relación riesgo/beneficio para guiar la toma de decisiones.

Consenso formal de expertos

Se llevó a cabo un Panel Delphi modificado como proceso para recoger la opinión de los expertos.²²⁻²⁴ Los miembros del Grupo Ampliado recibieron una invitación vía correo electrónico para revisar cada una de las recomendaciones clínicas colocadas en una plataforma digital diseñada para tal fin (Survey Monkey - <https://es.surveymonkey.com>). Cada uno de los participantes asignó una calificación utilizando una “escala de Liker” del 1-9 de acuerdo con el grado de acuerdo que tuvieron en el contenido, aplicabilidad, redacción y actualidad de cada una de las recomendaciones clínicas. La escala de Likert empleada va del 1 al 9, el número 1 determina que el experto está “Totalmente en desacuerdo” con el planteamiento de la recomendación y el número 9 determina que el experto está “Totalmente de acuerdo” con la misma. Los números intermedios manifiestan que el experto no tiene una postura en el planteamiento o la redacción de la recomendación. Además, incluyeron un argumento clínico asociado a su respuesta cuantitativa con la finalidad de poder hacer ajustes a la recomendación en caso de que no se lograra un nivel satisfactorio de acuerdo entre los expertos. Se llevó a cabo el cálculo de la media con sus intervalos de confianza, mediana, moda, recorrido de los rangos intercuantiles y el porcentaje de consenso a cada una de las recomendaciones. Se estableció como un nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de 70% de respuestas en el rango de 7 – 9 en la escala de Likert. Los miembros del Grupo Nuclear llevaron el control de la interacción entre los participantes procesando la información y filtrando el contenido relevante, modificaron las recomendaciones de acuerdo con los argumentos clínicos de todos los panelistas para poder enviar el nuevo texto a una nueva ronda de Panel Delphi para ser evaluado por los mismos participantes de la ronda previa.²⁷

Cuerpo de la evidencia

Se llevaron a cabo búsquedas para identificar Guías de Práctica Clínica en las bases de datos descritas anteriormente.^{28,29} Además, se implementaron 8 estrategias de búsqueda exhaustiva de la Literatura en Pubmed y Embase para identificar revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis o estudios clínicos controlados de acuerdo con estrategias validadas internacionalmente. Se elaboró un diagrama de flujo de los estudios que se encontraron y los cuales fueron eliminados en la primera ronda de revisión.

Los términos empleados para identificar la evidencia científica fueron los siguientes: (((((((severe asthma[Title/Abstract]) OR severe asthma[Text Word])) OR ((disease refractory asthma[Title/Abstract]) OR disease refractory asthma[Text Word])) OR ((treatment-resistant asthma[Text Word]) OR treatment-resistant asthma[Title/Abstract])) OR ((difficult-to-treat asthma[Title/Abstract]) OR difficult-to-treat asthma[Text Word])) OR ((therapy-resistant asthma[Text Word]) OR therapy-resistant asthma[Title/Abstract])) OR ((steroid-dependent asthma[Text Word]) OR steroid-dependent asthma[Title/Abstract])) OR ((difficult asthma[Title/Abstract]) OR difficult asthma[Text Word])). Se encontraron 150 RS y los términos MESH empleados para identificar la evidencia científica fueron los siguientes: (((((((severe asthma[Title/Abstract]) OR severe asthma[Text Word])) OR ((disease refractory asthma[Title/Abstract]) OR disease refractory asthma[Text Word])) OR ((treatment-resistant asthma[Text Word]) OR treatment-resistant asthma[Title/Abstract])) OR ((difficult-to-treat asthma[Title/Abstract]) OR difficult-to-treat asthma[Text Word])) OR ((therapy-resistant asthma[Text Word]) OR therapy-resistant asthma[Title/Abstract])) OR ((steroid-dependent asthma[Text Word]) OR steroid-dependent asthma[Title/Abstract])) OR ((difficult asthma[Title/Abstract]) OR difficult asthma[Text Word])) AND (((("cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])). Para EMBASE se localizaron 202 RS y los términos empleados fueron: ('severe asthma'/exp OR 'severe persistent asthma'/exp OR 'difficult to treat asthma'/exp OR 'steroid dependent asthma'/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim).

Evidencia científica y recomendaciones

Pregunta 1:

¿Cuál es el rol de la triple terapia inhalada en la definición del asma grave?

JUSTIFICACIÓN: La triple terapia inhalada (ICS/LABA/LAMA) se halla sugerida como opción para el tratamiento de los pacientes con asma moderada grave y asma grave. Recientemente algunas Guías de Práctica Clínica como GEMA 5.4, han sugerido su indicación en pacientes con asma grave no controlada previo al uso de un medicamento biológico, motivo por el cual surge la siguiente pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 4 documentos para extraer el sustento científico y una guía de práctica clínica.

Resumen de la evidencia

La triple terapia con corticoides inhalados, betas-agonistas de larga duración y antimuscarínicos de larga duración, ICS/LABA/LAMA, actualmente es considerada como una opción válida en el tratamiento de pacientes que padecen asma moderada a grave y asma grave. Sin embargo, las GPs no han establecido claramente su indicación y sobre todo qué rol cumple la adición de los LAMA al tratamiento convencional con ICS/LABA. Los broncodilatadores antimuscarínicos de larga duración, conocidos como LAMA, han demostrado ser útiles en los pacientes asmáticos dado que la red neuronal colinérgica tiene una mayor densidad en estos pacientes. Diversos análisis han intentado demostrar si existe un fenotipo o endotipo específico en pacientes asmáticos que ofrezca una respuesta distinta en el manejo con LAMA. Estudios previos han demostrado que la mejoría de la función pulmonar fue independiente del conteo de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento y a la disminución de las exacerbaciones.³⁰ Otros estudios han mostrado que los pacientes con un perfil de inflamación Tipo 2 se benefician más con un incremento de la dosis de ICS que con la incorporación de un LAMA a su terapia.³⁰ Un estudio publicado por Singh et al. en 2020 llevó a cabo un análisis post-hoc de subgrupos a los estudios TRIMARAN y TRIGGER, los cuales consistieron en estudios controlados, doble ciego, de 52 semanas, que compararon triple terapia de mediana potencia y triple terapia de alta potencia en adultos con asma no controlada y antecedentes de mayor a una exacerbación previa. Todos los pacientes se encontraban recibiendo una dosis estable de ICS/LABA al menos 4 semanas antes de iniciar el estudio. Después del periodo "run-in", los pacientes fueron aleatorizados para recibir dipropionato de beclometasona (BDP), fumarato de formoterol (FF), y glicopirronio (G) a dosis medias o altas para compararse con el otro grupo que permaneció con ICS/LABA.³¹ Los desenlaces primarios fueron el cambio VEF₁ a la semana 26 y la tasa de exacerbaciones moderadas-graves en cada estudio. Los resultados del análisis realizado mostraron que las características basales no tuvieron un efecto consistente en la respuesta a la triple terapia. Con respecto a las exacerbaciones, el subgrupo que mostró una mayor reversibilidad en las pruebas de función pulmonar mostró un mayor beneficio con la triple terapia. En el subgrupo con un menor conteo de eosinófilos en sangre (< 300 células/ μ L) solamente en el estudio TRIMARAN se observó una mejor respuesta a la triple terapia. El conteo de eosinófilos no fue un predictor de la tasa de exacerbaciones moderadas-graves en estos dos estudios controlados.³¹ El estudio CAPTAIN (*Clinical Study in Asthma Patients Receiving Triple Therapy in a Single Inhaler*) publicado en 2020 por Lee et al.³² tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la triple combinación en un solo dispositivo de un ICS/LABA/LAMA en pacientes con asma no controlada que se encontraban con la combinación de un ICS/LABA a dosis media o alta.¹⁵ Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos conducido en 15 países en 416 hospitales. Los resultados mostraron que la adición de un LAMA (umeclidinio) a la combinación de un ICS/LABA (Furoato de Fluticasona/Vilanterol) mejoró la función pulmonar en pacientes con asma no controlada moderada a severa. La triple combinación mejoró los síntomas y las calificaciones de control de asma de una forma dosis dependiente. También, se observó que el incremento de la dosis de ICS en pacientes con triple terapia cerrada, en un solo inhalador, produjo una disminu-

ción significativa en la tasa de exacerbaciones anualizada. La conclusión de los autores fue que la triple terapia es una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes con asma que no logran un adecuado control de su enfermedad, independiente de los valores de los eosinófilos en sangre y del FeNO, incluyendo aquellos que no han recibido biológicos o que no son candidatos a recibir biológico por su perfil de inflamación u otros factores.³¹ Una Revisión Sistemática y metaanálisis publicado por Lee et al.³² donde se incluyeron 17.161 pacientes con asma no controlada de 17 estudios, ha demostrado un beneficio significativo en el uso de la triple terapia, tanto a dosis medias como altas, para reducir el número de exacerbaciones en un año que requirieron el uso de corticoides sistémicos respecto al uso de doble terapia ICS/LABA, aunque no se observó una reducción del número de ingresos hospitalarios. Dicha reducción fue registrada especialmente en pacientes con antecedentes de exacerbaciones de asma en el año anterior. Los autores sugirieron que dicha revisión podría avalar el uso de la terapia triple, en caso de pacientes con asma no controlada con dosis media o altas de ICS.¹⁶ Ante la presencia de pacientes que no logran el control del asma a pesar de altas dosis de ICS/LABA y que cursan con un FEV₁/CVF post broncodilatador $\leq 0,7$; la versión de GEMA 5.4³⁴ del año 2024 propuso definir al asma grave no controlada basada en un documento de expertos. Para GEMA 5.4, el asma grave no controlada es aquella que permanece mal controlada a pesar del tratamiento en el año previo con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis altas / β_2 agonistas adrenérgicos de acción prolongada (ICS/LABA) y antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) o que requiere terapia de mantenimiento con glucocorticoides orales (tratamiento durante 6 meses al año, independientemente de las dosis o acumuladas dosis > 1 g de prednisona o equivalente e independientemente de la duración. Por último, GEMA 5.4 hace referencia a que la triple terapia cerrada o de un solo inhalador con FF/VIL/UMEC se halla recomendada para su uso en Latinoamérica y EE.UU. dada la aprobación de la FDA y al demostrar una mejoría significativa de la función pulmonar en estos pacientes.³⁴

Recomendación

Se recomienda la incorporación de la triple terapia inhalada (ICS/LABA/LAMA) a la definición de Asma Grave. La misma quedaría definida como el asma que requiere altas dosis de un corticoesteroide inhalado en combinación con dos broncodilatadores beta 2 de larga duración (LABA) y un broncodilatador antimuscarínico de larga duración (LAMA) para prevenir que el paciente pierda el control de la enfermedad (asma grave controlada) o que permanezca sin control a pesar de dicho tratamiento (asma grave no controlada). (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte)

Pregunta 2:

¿Cuál es la definición de “remisión” en asma grave?

JUSTIFICACIÓN: Con el advenimiento de los nuevos fármacos biológicos se plantea que los mismos podrían llegar a cambiar el curso del asma grave e incluso alcanzar a la posible remisión de la enfermedad, motivo por el cual surge la pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 5 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica y 4 artículos específicos).

Resumen de la evidencia

Es importante que a la fecha del análisis de la presente pregunta no existen metaanálisis ni revisiones sistemáticas sobre remisión en asma. Habitualmente, cuando se define la “remisión” de una enfermedad, esta se hace por consenso en donde se definen los desenlaces importantes para considerar que una enfermedad ha entrado en una fase de resolución clínica y de estudios de laboratorio. Históricamente, el concepto de remisión del asma se ha enfocado en la remisión espontánea de la enfermedad.³⁵ Menzies-Gow et al., en 2020,³⁶ publicaron los resultados de un consenso formal de expertos con metodología Delphi de EE.UU. y Europa en el cual se plan-

tearon como objetivo consensuar a través del estudio de conceptos históricos los componentes claves para considerar la remisión en pacientes con asma. Se estableció el “nivel de consenso” cuando no hubo más de 1 experto en desacuerdo con la propuesta (8 participantes). Los autores encontraron que las definiciones de asma que se encontraban publicadas describían la resolución espontánea de la enfermedad no necesariamente asociada a su tratamiento y todas establecían un periodo de tiempo sin síntomas de entre 6 meses y 3 años. Las definiciones que se refieren a “remisión clínica” se apoyan solamente del reporte de síntomas de los pacientes y uso de medicamentos, mientras que las definiciones de “remisión completa” de la enfermedad consideraron pruebas de función pulmonar normales e hiperrespuesta bronquial negativa (solo en 1 publicación se habla de FeNO normal).

Derivado de este proceso, los expertos llegaron a un nivel de acuerdo satisfactorio respecto a que la remisión es un desenlace deseable en los pacientes con asma, aunque no es sinónimo de cura. Este concepto debe ser aplicable tanto en estudios de investigación como en la práctica clínica. El uso de corticosteroides orales podría ser considerado dentro del concepto de remisión debido a sus importantes efectos secundarios y es importante considerar la posibilidad de exacerbaciones, incluso graves, en pacientes considerados en “remisión”.³⁶ Los expertos concuerdan en la necesidad de contar con desenlaces objetivos que evalúen la actividad de la enfermedad. Un error llamativo de este panel fue establecer como primer criterio a la ausencia de síntomas “significativos” de asma, no quedando claro el cómo lo establecieron y el porqué. Como se sabe, en asma se recomienda evaluar el control por sobre los síntomas. Los expertos estuvieron de acuerdo en que el Cuestionario de Control del Asma (ACQ, por sus siglas en inglés) y el Examen de Control de Asma (ACT, por sus siglas en inglés) son herramientas útiles y bien validadas para documentar y medir la existencia de control de asma. Establecieron un score de menos de 0,75 (ACQ) y un score igual o mayor a 20 (ACT).³⁶ Los autores desarrollaron, también, un algoritmo en el cual establecen como remisión clínica con tratamiento aquella en la que: durante 12 meses continuos se reporta ausencia sostenida y significativa de síntomas evaluado en un instrumento validado, pruebas de función pulmonar óptimas y acuerdo entre el paciente y su médico respecto a que la enfermedad se encuentra en remisión y que no se han usado corticosteroides sistémicos para el manejo de la enfermedad. Los autores definen a la “remisión completa” como aquella en la que se reportan todos los criterios antes referidos de “remisión clínica” y adicionalmente la evidencia de la ausencia de un proceso inflamatorio previamente documentado (FeNO, eosinófilos en sangre o en esputo, etc.) y en el escenario de un estudio de investigación demostrar la ausencia de hiperrespuesta bronquial.³⁶ Para considerar que el paciente se encuentra en “remisión clínica” o “remisión completa” sin tratamiento, el paciente debe cumplir con los mismos criterios y además no debió recibir tratamiento para el asma en los últimos 12 meses. Como debilidad de este trabajo se destaca el escaso número de participantes que conformaron el panel Delphi.

En 2022 Menzies-Gow et al.³⁵ publicaron un análisis post-hoc basado en estudios aleatorizados que incluyeron pacientes con asma severa no controlada que recibieron dosis moderadas o altas de ICS + LABA y que fueron asignados para recibir benralizumab. Los autores evaluaron la proporción de pacientes que cumplieron criterios de remisión clínica o que presentaron algunos componentes de la misma. El total de 3 ECAs incluyeron 1.195 participantes y los resultados del análisis mostraron que 14,5% de los pacientes con benralizumab (85/586) alcanzaron la remisión clínica y 7,7% con placebo (48/620) en los estudios SIROCCO/CALIMA.³⁵ Entre los pacientes del estudio ZONDA el 22,5% (9/40) de los pacientes con benralizumab y el 7,5% con placebo cumplieron criterios de remisión clínica. Los autores concluyeron que es posible alcanzar criterios de remisión en pacientes con asma grave si se bloquean selectivamente citoquinas clave en la respuesta inflamatoria en el asma.³⁶

Otro análisis post hoc, publicado por Thomas et al. en 2022,³⁷ analizó la proporción de pacientes con asma moderada grave que logran los criterios de remisión clínica durante 12 meses. Los resultados mostraron que el 20% de los pacientes alcanzaron esos criterios. Los mismos au-

tores revisaron el concepto de remisión en asma descrito por Menzies-Gow et al. y consideraron que este concepto cubre la naturaleza compleja del padecimiento y de su impacto en el paciente y es alcanzable en escenarios clínicos y de investigación. Sin embargo, consideraron que el uso de medicamentos de rescate debería ser un criterio incluido en el concepto de remisión clínica o completa del asma, debido a que su uso se asocia a síntomas de la enfermedad.³⁸ Se ha reportado que los factores predictivos de remisión en asma son asma leve, adecuada función pulmonar, buen control del asma, pacientes jóvenes, inicio de presentación a edad temprana, duración corta de la enfermedad, ausencia de comorbilidades y ausencia de hábito del tabaquismo.³⁹ Diversos autores han comparado la presencia de marcadores inflamatorios en pacientes con remisión del asma y pacientes con asma, y demostraron que estos marcadores se expresan menos en pacientes en remisión de la enfermedad, como es de esperarse. Sin embargo, muchos autores han reportado la presencia de un estado inflamatorio mínimo en los bronquios en pacientes en remisión.³⁹ Los autores hacen hincapié en la importancia de incorporar este concepto dentro de los desenlaces a evaluar en estudios prospectivos del tratamiento de asma para conocer más del comportamiento de estos pacientes y su respuesta al manejo terapéutico, sobre todo con las nuevas terapias biológicas.³⁹

La Guía Española de Asma, GEMA, en su versión 5.4³⁴ propone que el concepto de “remisión,” con o sin tratamiento, debería englobar la ausencia de manifestaciones clínicas, hiperrespuesta e inflamación bronquial durante un periodo prolongado de tiempo. No obstante, se precisa evidencia confirmatoria para su validación. Esta debería constatar que los pacientes en remisión mantienen su función pulmonar estabilizada y no padecen exacerbaciones.

El Consenso Italiano publicado por Canonica et al. en 2023,³⁸ establece la opinión de un grupo de expertos mediante panel Delphi, donde propusieron la utilización de la definición de remisión clínica completa (ausencia de necesidad de corticoides orales, síntomas, exacerbaciones o ataques, y estabilidad de la función pulmonar) y de remisión clínica parcial (ausencia de necesidad de corticoides orales, y dos de tres criterios: ausencia de síntomas, exacerbaciones o ataques y estabilidad pulmonar). Los autores de este análisis Delphi de Severe Asthma Network Italy definieron esta propuesta como una herramienta valiosa e independiente que es fácil de usar para probar la eficacia de diferentes tratamientos en pacientes con asma grave.³⁹ Un hecho a destacar es que la mayoría de los consensos estarían alineados a que un año es el tiempo mínimo para establecer remisión clínica, mientras que no hay acuerdo sobre qué es remisión completa y cuánto tiempo se necesitaría para poder definirla.

El Consenso Español de Remisión en Asma (REMAS), publicado este año,⁴⁰ ha puesto énfasis en un punto muy importante que es el tiempo. REMAS estableció como Remisión completa cuando un paciente presenta remisión clínica más no evidencia de inflamación bronquial, FENO menos de 40 ppb y eosinofilia en esputo menor de 2% si corresponde, hiperreactividad negativa y no lesiones de remodelado en los estudios de imágenes por un tiempo de 3 años como mínimo.

Por último, el consenso REMAS respecto a la función pulmonar ha recomendado como criterio a función pulmonar con $FEV_1 \geq 80\%$ del previsto o, si se dispone de espirometrías previas, un valor igual o cercano a $FEV_1 > 90\%$ del mejor valor histórico del paciente y una prueba broncodilatadora negativa.

Recomendación

Se define Remisión Clínica en Asma Grave cuando un paciente en tratamiento presenta control de su asma, función pulmonar estable, no exacerbaciones ni uso de corticoides sistémicos durante un periodo no menor a un año. (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte) Respecto a la remisión Completa esta guía aún no puede expresarse debido a la falta de evidencia.

Pregunta 3:

¿Cuál es la definición de fracaso de tratamiento en el asma grave? o ¿cuáles son los criterios de fallo de tratamiento en el asma grave?

JUSTIFICACIÓN: En los últimos años, con el advenimiento de los biológicos en el tratamiento del asma, numerosas publicaciones han intentado definir lo que sería respuesta de tratamiento, pero muy pocas han intentado describir qué es fallo o fracaso de tratamiento, motivo por el cual hemos realizado esta pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 7 documentos para extraer el sustento científico (3 guías de práctica clínica y 4 revisiones sistemáticas de la literatura).

Resumen de la evidencia

Las GPC como EAACI 2021 y GINA respecto al uso de la terapia biológica en pacientes con asma grave^{40,41} han puesto énfasis en que la elección de la terapia biológica en pacientes con asma grave puede ser apoyada en resultados de biomarcadores y en la evaluación de la respuesta clínica a dicha terapia biológica a los 4 meses de iniciada. También, recomiendan que dicha respuesta debiese ser reevaluada a los 4-6 meses. Aunque EAACI y GINA no tienen criterios bien definidos para considerar una buena respuesta, recomiendan evaluar la frecuencia de las exacerbaciones, el control de síntomas, la función pulmonar, los eventos adversos, el uso de corticosteroides orales y la evaluación de los pacientes. GEMA en su versión 5.4³⁴ ha propuesto como respuesta a un fármaco biológico cuando luego de 4 a 6 meses de tratamiento con un biológico la puntuación en ACT es superior o igual a 20 o cambio significativo con relación a puntuación basal (≥ 3 puntos), asociado a ausencia de ingresos hospitalarios o visitas a urgencias, reducción de las exacerbaciones en más de un 50% y supresión del uso de glucocorticoides orales o disminución significativa de la dosis ($\geq 50\%$).

En 2021, Mattei et al.⁴² publicaron los resultados de un consenso de expertos desarrollado con un método de Panel Delphi modificado con la finalidad de establecer criterios de "falla al tratamiento" en asma grave en pacientes bajo tratamiento con terapia biológica (anti IL-5 específicamente). A pesar de que la terapia biológica ha estado disponible desde hace más de 5 años, no se cuenta con criterios universalmente aceptados para considerar falla a tratamiento o respuesta parcial en estos pacientes. Debido a ello, se puede observar en la literatura una amplia heterogeneidad en los criterios de falla a tratamiento.

En este consenso de expertos participaron 20 neumólogos de Francia, los cuales eran integrantes de la red CRISALIS (Iniciativa de Investigación Clínica para pacientes con Asma Grave) y quienes al menos tenían en manejo 30 pacientes con asma grave en sus respectivos centros especializados. Los autores establecieron como criterios mayores: 1) reducción en las exacerbaciones de menos de 25%, 2) reducción de terapia con glucocorticoides orales en menos del 25% y 3) ausencia de reducción en el número de las visitas de urgencias, hospitalizaciones e internación en UTI (Unidades de Terapia Intensiva) después de 6 meses de tratamiento; y como criterios menores a la falta de incremento del control del asma y la falta de mejoría en las escalas de calidad de vida como la HRQoL. Este grupo de expertos también alcanzó consenso en que cuando la falla a tratamiento se ha establecido, el tratamiento biológico puede ser suspendido, incluso si el paciente se considera satisfecho con el mismo. Es importante considerar que cuando no se tiene la totalidad de los criterios mayores, se pueden considerar los criterios menores y la decisión de detener el tratamiento debe basarse en la disponibilidad de tratamientos alternativos.⁴²

Akaba et al. en 2021⁴³ evaluaron una cohorte de pacientes con asma grave que no respondieron a omalizumab. Los resultados mostraron que los 59 pacientes que no respondieron presentaban rinosinusitis crónica con importante infiltración eosinofílica y otitis media. Los autores identificaron el fallo al tratamiento basados en la evaluación global de efectividad al tratamiento (GETE) a las 16 semanas de haber iniciado el mismo. Esta es una escala de 5 puntos que categoriza a los pacientes de acuerdo con sus síntomas en: excelente, bueno, moderado, pobre o

empeoramiento de los síntomas. El grupo de falla con omalizumab fue definido como pacientes con moderado, pobre o empeoramiento de sus síntomas.

Eger et al.⁴⁴ en 2020 evaluaron en un estudio de vida real el grado de respuesta de pacientes con asma grave en terapia con biológicos anti IL-5 a largo plazo. Los autores clasificaron a los pacientes como “super respondedores”, “respondedores parciales” o “no respondedores”. Definieron a los “pacientes no respondedores” como aquellos que tuvieron que discontinuar la terapia biológica anti-IL-5 debido al empeoramiento clínico con aumento de síntomas, disminución del VEF₁ o incremento del uso de corticosteroides.⁴⁴ Los “respondedores parciales” se consideraron aquellos pacientes que no cumplían criterios clínicos de “super respondedores” ni de “no respondedores”. Los resultados mostraron que el 14% fueron catalogados como “super respondedores”, 69% “respondedores parciales” y 11% “no respondedores”. A dos años de seguimiento, la función pulmonar alterada (59%), enfermedad rinosinusal (58%) y síntomas persistentes de asma (48%) fueron los factores que más se asociaron a enfermedad residual en estos pacientes con asma grave.²⁴ La revisión sistemática publicada por Khaleva et al. en 2023⁴⁵ dado que no hay consenso sobre la definición de la respuesta, los autores revisaron y evaluaron sistemáticamente las definiciones publicadas metodológicamente desarrolladas, definidas y evaluadas de falta de respuesta y respuesta a medicamentos biológicos para el asma grave. Los autores hallaron 13 estudios que informaron tres medidas de resultado compuestas, tres medidas de síntomas de asma, una medida de control del asma y una medida de calidad de vida. Sólo cuatro medidas se desarrollaron con el aporte de los pacientes; ninguna fue medidas compuestas.⁴⁵ Los estudios utilizaron 17 definiciones de respuesta: 10 de 17 (58,8%) se basaron en una diferencia mínima clínicamente importante (MCID) o una diferencia mínima importante (DIM) y 16 de 17 (94,1%) tenían evidencia de alta calidad. Los resultados estuvieron limitados por una metodología deficiente para el proceso de desarrollo y un informe incompleto de las propiedades psicométricas. La mayoría de las medidas calificaron de “muy baja” a “baja” en cuanto a la calidad de las propiedades de medición y ninguna cumplió con todos los estándares de calidad. Los autores concluyeron que, si bien se dispone de definiciones de alta calidad, la mayoría son MCID o MID, por lo que pueden ser insuficientes para justificar la continuación o no de un medicamento biológico en términos de costo-efectividad.⁴⁵

Recomendación

Se sugiere como fallo de tratamiento al tratamiento biológico en asma grave, cuando un paciente padeció exacerbación grave del asma que requirió hospitalización, empeoramiento de la función pulmonar y/o nueva indicación de uso de corticoides sistémicos prolongado luego de haber pasados 6 meses del inicio de dicha terapia. (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte)

Pregunta 4:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con el incremento de exacerbaciones en adultos con asma grave?

JUSTIFICACIÓN: La identificación de factores de riesgo asociados a las exacerbaciones del asma ha planteado la necesidad de encontrar características individuales de los pacientes necesarias para lograr un enfoque multidimensional y personalizado, es por este motivo que nuestro grupo planteó esta pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 6 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica y 5 revisiones sistemáticas de la literatura).

Resumen de la evidencia

Diversos factores de riesgo han sido asociados a una mayor frecuencia de exacerbaciones de asma en todas sus formas, y sin lugar a duda, el reconocimiento de factores que puedan exacerbar al asma grave es uno de los que más preocupan a la comunidad médica dedicada a la

medicina respiratoria. Es importante evaluar de una manera sistematizada todos y cada uno de los factores que pueden contribuir a que el asma permanezca con un pobre control de síntomas o que se presenten exacerbaciones. Los lineamientos GINA 2023 para el manejo del asma de difícil control y el asma grave enumeran los siguientes factores de riesgo modificables:⁴¹ la técnica inadecuada del uso del inhalador, la pobre adherencia al tratamiento y las comorbilidades. Los lineamientos GINA establecen que los factores modificables que se asocian a exacerbaciones son el tabaquismo, exposición a alérgenos, exposición laboral a irritantes, contaminación intra y extradomiciliaria, y algunos medicamentos (betabloqueadores, analgésicos no esteroideos, entre otros). Una RS publicada por Maesano et al.⁴⁶ tuvo como objetivo evaluar el papel de la exposición a los pólenes en las exacerbaciones de asma. Debido a la heterogeneidad entre los estudios no fue posible para los autores realizar un metaanálisis. El análisis cualitativo mostró que la mayoría de los estudios reportaron una asociación significativa entre los eventos de asma y el incremento en la exposición al polen, pero en general los estudios mostraron un alto riesgo de sesgo. Yang et al. en 2021⁴⁷ publicaron un estudio cuyo objetivo fue el identificar factores asociados a exacerbaciones frecuentes en una población con asma grave bien caracterizada provenientes del Registro de Asma Grave del Reino Unido. Los autores llevaron a cabo una regresión logística para determinar los factores de riesgo asociados a exacerbaciones frecuentes (definida por 3 o más exacerbaciones que requirieron dosis altas de corticosteroides orales). Los autores analizaron un total de 1.592 pacientes con asma grave del Registro de Asma Grave del Reino Unido, 1.137 (71%) presentaron exacerbaciones frecuentes y 833 (52%) recibían OCS de mantenimiento. Los pacientes con exacerbaciones frecuentes tuvieron más probabilidades de ser exfumadores, tener enfermedad por reflujo gastroesofágico, una puntuación más alta en el Cuestionario de Control del Asma-6 (ACQ-6) y una eosinofilia en sangre más alta. Los análisis de regresión multivariable mostraron que una puntuación en el ACQ-6 superior a 1,5 (odds ratio [OR] 4,25; P < 0,001), antecedentes de tabaquismo (OR 1,55; P = 0,024) y un óxido nítrico exhalado fraccional superior a 50 ppb (OR 1,54; P = 0,044) se asociaron de forma independiente con exacerbaciones frecuentes. Los antecedentes de tabaquismo se correlacionaron con exacerbaciones frecuentes solo en pacientes con corticosteroides orales de mantenimiento (OR 2,25; P = 0,004), mientras que una puntuación en el ACQ-6 mayor a 1,5 se asoció de forma independiente con exacerbaciones frecuentes en aquellos pacientes tratados con y sin corticosteroides orales de mantenimiento, OR 2,74; P = 0,017 y OR 6,42; P < 0,001, respectivamente. Por su parte, Miller et al.⁴⁸ condujeron un estudio prospectivo en 2.780 pacientes mayores de 12 años con asma grave o de difícil control y encontraron que en pacientes que presentaron una exacerbación grave en los 3 meses previos al estudio, tuvieron un riesgo incrementado de presentar una nueva exacerbación que los pacientes que no han presentado exacerbación en ese mismo periodo de tiempo (RM 6,33; IC95% 4,57; 8,76). Los autores consideraron que en todos los pacientes con asma grave es importante conocer si han presentado exacerbaciones recientemente. Nakwan et al.⁴⁹ analizaron 532 pacientes de diversos fenotipos de asma que ingresaron a urgencias por exacerbaciones en un estudio de cohorte retrospectivo. Se excluyeron mujeres embarazadas y pacientes que fallecieron durante la hospitalización. El objetivo del análisis fue evaluar si la gravedad de la enfermedad es un factor independiente para un mayor riesgo de presentar exacerbaciones, en pacientes con asma. Los resultados mostraron una relación directa entre la frecuencia de exacerbaciones y la gravedad del asma, los pacientes con asma leve presentaron una tasa de exacerbaciones por paciente de 1,66 en comparación a 3,98 en los pacientes con asma grave. El tiempo promedio para la siguiente exacerbación fue de 61,4 semanas (IC95%: 40,1; 82,6) en comparación a 15 semanas (IC95%: 11,3; 18,6) en pacientes con asma grave. Los análisis multivariados mostraron que una historia de 1-2 exacerbaciones (CR 1,95; IC95%: 1,45; 2,63) o > 2 exacerbaciones (CR 2,23; IC95%: 1,56; 3,44) en los 12 meses previos y un alto número de comorbilidades (>5 vs 0) (CR 2,5; IC95% 1,41; 4,45) fueron factores de riesgo independientes para exacerbaciones futuras. Coulliard et al.⁵⁰ diseñaron una escala de riesgo de ataques de asma basados en la historia de ataque de asma en el año previo, la presencia de dos o más fac-

tores de riesgo según GINA, el escalón de GINA, los eosinófilos en sangre y el óxido nítrico exhalado, FeNO. Los ataques de asma se definieron como episodios de asma aguda que requirieron tratamiento con esteroides sistémicos ≥ 3 días y/u hospitalización mientras que los factores de riesgo fueron definidos de acuerdo por las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA)¹: control deficiente de los síntomas (puntuación del Cuestionario de Control del Asma $\geq 1,5$), función pulmonar baja (volumen espiratorio forzado en 1 segundo $< 80\%$ del previsto), problemas de adherencia, uso excesivo de SABA (> 200 dosis de bote de salbutamol/mes), intubación o ingreso a unidad de cuidados intensivos por asma previamente, comorbilidades (rinosinusitis crónica, obesidad y enfermedad psiquiátrica) y exposiciones ambientales (tabaquismo, alérgenos y contaminación). Las tasas de ataque a nivel de ensayo estratificadas por biomarcadores se extrajeron y agruparon de los brazos de control de los ensayos Novel START, CAPTAIN, QUEST, Benralizumab Fase 2b, PATHWAY, STRATOS 1–2 y DREAM (n = 3051).³⁴ Estos se utilizaron para derivar los índices de tasas y la tasa prevista de ataques de asma para diferentes grupos de pacientes. El prototipo de escala de riesgo resultante muestra potencial para predecir ataques de asma, que pueden prevenirse con un tratamiento antiinflamatorio. Los autores hallaron que las tasas previstas de un ataque de asma oscilan entre 0,06 y 2,60 por año; estas son comparables a las tasas de ataque observadas en los pacientes de control de un ensayo (coeficiente de correlación intraclase: 0,83 (IC del 95%: 0,78 a 0,86).

Recomendación

Se recomienda investigar siempre la presencia de factores de riesgo para exacerbación en pacientes con asma grave (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte). Nuestro grupo sugiere como factores de riesgo asociados a aumento de exacerbación en asma grave al antecedente de tabaquismo, la edad de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la obesidad, la baja función pulmonar y el antecedente de haber padecido exacerbación de asma grave en el último año.

Pregunta 5:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos en el tratamiento de adultos con asma grave corticoide dependiente?

JUSTIFICACIÓN: En las últimas dos décadas, se ha introducido una nueva clase de tratamientos biológicos para tratar a pacientes asmáticos graves y se ha demostrado ampliamente que los mismos pueden inducir un efecto ahorrador significativo de OCS. A pesar de esto, aún no se sabe a ciencia cierta si los mAbs realmente pueden ayudar a superar el problema relacionado con la dependencia de OCS en el asma grave por el cual realizamos esta pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 6 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica y 5 revisiones sistemáticas de la literatura).

Resumen de la evidencia

El fenotipo de asma dependiente de OCS es una variante del fenotipo T2 del asma grave. Dicho genotipo se caracteriza por el requerimiento del uso regular de tratamiento complementario con OCS para controlar el asma y prevenir exacerbaciones en pacientes cuya asma permanece no controlada y/o aquellos que tienen exacerbaciones recurrentes, a pesar de la adhesión al tratamiento y el uso de la técnica. Un corticosteroide oral de mantenimiento (OCS), además de corticosteroides inhalados en dosis altas más $\beta 2$ agonistas de acción prolongada en pacientes con asma grave, provoca eventos adversos a largo plazo por lo que existe una plena necesidad de incorporar estrategias de reducción de estos. Ante esta situación, el uso de agentes ahorradores de corticosteroides orales es de alta prioridad como son los medicamentos biológicos. Sería de importancia definir qué es el asma grave corticoide dependiente. GEMA 5.4³⁴ define al asma grave corticoide dependiente cuando se requiere tratamiento continuo con glucocorticoides orales o parenterales para el control de la enfermedad, la enfermedad es insensible a los

glucocorticoides y muestra un $FEV_1 \leq 75\%$ que no mejora significativamente ($\leq 15\%$) después del tratamiento con prednisona oral 40 mg/día durante 2 semanas. Es de destacar que en dicho documento se sugieren pautas de reducción de los OCS para aquellos pacientes que inician un tratamiento con biológicos. Una RS publicada por Henriksen et al.⁵¹ tuvo como objetivo evaluar la evidencia científica sobre el manejo con omalizumab en pacientes con asma grave en general. Los autores incluyeron 22 estudios clínicos, de los cuales 12 fueron ECAs y en donde un solo estudio demostró que en el grupo con omalizumab se disminuyó el uso de corticosteroides orales en 45%, mientras que en el grupo control se incrementó en un 18,3% ($p=0,013$). Una RS publicada por Normansell et al.⁵² evaluó la terapia con omalizumab en 25 estudios clínicos controlados, 7 clasificados como pacientes con asma grave. Los resultados mostraron mejoría respecto a las exacerbaciones del asma en pacientes que recibían ICS más corticoesteroides orales (RM 1,65, IC95%: 0,66; 4,13; 95 pacientes). Sin embargo, no fue posible realizar el metaanálisis en el subgrupo de pacientes con asma grave respecto a las mediciones de VEF_1 . No hubo diferencias entre omalizumab y el grupo control en las variables de seguridad, aunque se presentaron más eventos adversos locales en el sitio de la inyección, la mayoría leves, en los pacientes que recibieron omalizumab. Los autores sugirieron que eran necesarios más estudios clínicos controlados en la población de pacientes con asma grave ya que la evidencia es escasa y el número de pacientes involucrados en los estudios es bajo.

En la RS publicada por Calzetta et al.,⁵³ los autores comentaron que omalizumab, al ser el mAb caracterizado por la mayor cantidad de evidencia resultante de investigaciones muy amplias y a largo plazo en el mundo real, puede ser eficaz para suspender el uso de OCS en más del 50% de los pacientes asmáticos graves y reducir la dosis diaria de OCS en más del 50% de los pacientes restantes. De hecho, la gran evidencia del mundo real sobre omalizumab podría estar relacionada con el hecho de que este mAb ha estado presente en el mercado durante más tiempo que los otros mAb. Sin embargo, en la revisión realizada por Yilmaz publicada en 2021,⁵⁴ el autor sugirió que para mostrar los efectos de omalizumab de ahorro de OCS o de interrupción de OCS, se necesitaba un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado con pacientes con asma grave dependiente de OCS y que curiosamente, no se había informado de ningún estudio de este tipo con omalizumab. En la RS realizada por Calzetta et al.,⁵³ los datos sobre mepolizumab informados a partir de estudios de vida real muy grandes y a largo plazo fueron en general consistentes con los obtenidos para omalizumab, tanto con respecto al porcentaje de pacientes que discontinuaron OCS como a la reducción en la dosis diaria de OCS en aquellos pacientes que aún requirieron OCS de mantenimiento para controlar la enfermedad. Los autores también comentaron que el único estudio muy amplio sobre reslizumab confirmó que el mAb era capaz de reducir a la mitad el porcentaje de pacientes que requieren OCS de mantenimiento, aunque reslizumab redujo la dosis diaria de OCS ligeramente menos que omalizumab y mepolizumab, y que a la fecha de la publicación de la RS se había llevado a cabo un gran estudio en el mundo real sobre benralizumab, el cual permitía eliminar el consumo de OCS en todos los pacientes observados. Este hallazgo extremadamente positivo pudo haber estado relacionado con el hecho de que la dosis diaria inicial de OCS fue sólo 5 mg.

Recientemente, Phinyo et al.⁵⁵ publicaron un meta-análisis en red sobre la eficacia y la seguridad comparativas de los productos biológicos en pacientes con asma dependientes de OCS. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de ensayos controlados aleatorios que abordaran la eficacia y seguridad de los productos biológicos en comparación con placebo en pacientes con asma dependientes de OCS desde el inicio hasta julio 2023, y su objetivo primario fue explorar la reducción general de la dosis de OCS mientras se mantenía el control del asma. Los autores incluyeron siete ensayos controlados aleatorios que involucraron a 1.052 pacientes con asma dependientes de OCS. Respecto a los resultados, los autores encontraron que, en comparación con placebo, benralizumab cada 8 semanas, benralizumab cada 4 semanas, dupilumab y mepolizumab fueron eficaces en lograr una reducción de la dosis de OCS con un nivel de confianza bajo a moderado (odds ratio [IC del 95%]: 4,12 [2,22-7,64]; 4,09 [2,22-

7,55]; 3,25 [1,90-5,55]; y 2,39 [1,25-4,57], respectivamente, mientras que tralokinumab, tezepelumab y reslizumab subcutáneo fueron ineficaces. Una comparación indirecta no encontró diferencias significativas entre benralizumab, dupilumab y mepolizumab. La eficacia para reducir las exacerbaciones fue consistente con el análisis primario. Los recuentos basales elevados de eosinófilos en sangre favorecieron a las terapias anti-IL-5, mientras que los niveles elevados de FeNO favorecieron al dupilumab independientemente de los recuentos de eosinófilos en sangre. Los eventos adversos entre los biológicos y el placebo fueron comparables. Los autores concluyeron que en pacientes con asma dependientes de OCS, benralizumab, dupilumab y mepolizumab fueron superiores al placebo para reducir la dosis de OCS.

Recomendación

Se recomienda el uso de omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab en pacientes con asma grave corticoide dependientes.

Omalizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte).

Reslizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Mepolizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Benralizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Dupilumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Pregunta 6:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de anticuerpos anti-TSLP (tezepelumab) en el tratamiento en pacientes adultos con asma grave?

JUSTIFICACIÓN: En los últimos años resulta de particular interés explorar anticuerpos monoclonales como el tezepelumab, dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) una alarmina (citocina epitelial) que participa en el inicio y la perpetuación de la inflamación en el asma. Surge entonces la necesidad de conocer qué beneficios generan los fármacos anti-TSLP como el tezepelumab en el tratamiento de los pacientes con asma grave.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 6 documentos para extraer el sustento científico (2 guías de práctica clínica y 4 revisiones sistemáticas de la literatura).

Resumen de la evidencia

El tezepelumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2 λ) dirigido a bloquear la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, por sus siglas en inglés) impidiendo su unión con el receptor heterodímero de TSLP.⁵⁶ La TSLP es una citoquina derivada de las células epiteliales implicada en la iniciación y persistencia de algunas vías inflamatorias en el asma, esta inicia respuestas adaptativas e innatas múltiples que son parte importante de la fisiopatología del asma. Las GPC GEMA³⁴ establecen que el tezepelumab ha demostrado lograr en los pacientes con asma grave una reducción en la tasa de exacerbaciones independiente del nivel de eosinófilos en sangre y de otros biomarcadores específicos de inflamación T2, lo que mejora la función pulmonar, el control del asma y la HRQoL, aunque no ha podido demostrar una reducción significativa del uso de corticosteroides orales. Las GPC EAACI⁴⁰ 2021 incorporaron al tezepelumab en la categoría de otros biológicos actualmente en estudio para el manejo del asma grave. Hicieron hincapié en que tezepelumab ha demostrado con una calidad de evidencia moderada la disminución de las exacerbaciones, aunque con menor certeza la mejoría del control del asma y la HRQoL, mejoría de las pruebas de función pulmonar y disminución del FeNO.²¹ Una RS publicada por Zoumot et al.⁵⁷ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de tezepelumab en el manejo de asma grave, los autores incluyeron 6 ECAs (2.667 participantes) con asma grave no controlada con un promedio de edad de 51,4 años. Todos los estudios incluidos fueron calificados con un riesgo bajo de sesgo por los autores. Los resultados de los meta-análisis mostraron, con base en 3 ECAs, una mejoría significativa de los valores de VEF₁ de 0,15 L (IC95%: 0,12; 0,17) a favor de tezepelumab en comparación con placebo. Los análisis de subgrupos mostraron una mejoría del VEF₁ de 0,11 L (IC95%: 0,07;

0,16) a las 4 semanas, de 0,13 L (IC95%: 0,08; 0,18) a las 12 semanas, de 0,13 L (IC95%: 0,08; 0,18) a las 24 semanas y de 0,16 L (IC95%: 0,11; 0,21) a las 52 semanas. Respecto a la disminución del número de exacerbaciones de asma, anualmente se reportó una disminución de estas con tezepelumab en comparación con placebo en un 40% (RR 0,60; IC95%: 0,51; 0,70). Ambas dosis de tezepelumab (210 y 280 mg) mostraron efectos significativos, mientras que la dosis de 70 mg no logró disminuir las exacerbaciones de manera estadísticamente significativa. El análisis de subgrupos mostró una disminución de la exacerbación de acuerdo con el conteo de eosinófilos en sangre de manera significativa, (< 150 células/ μ L) en 39% (RR 0,61; IC95%: 0,42; 0,88), (150 a 300 células/ μ L) en 43% (RR 0,57; IC 95%: 0,41; 0,79), (300 a 450 células/ μ L) en 59% (RR 0,41; IC95%: 0,27; 0,64) y (> 450 células/ μ L) en 77% (RR 0,23; IC95%: 0,15; 0,34). Respecto a la disminución de eosinófilos en sangre, los metaanálisis que incluyeron 5 ECAs mostraron una reducción significativa a favor de tezepelumab en comparación con placebo (DM -151,05 células/ μ L, IC95%: -165,99; 136,12) durante todo el tratamiento. Los niveles de FeNO, 5 ECAs, también disminuyeron de manera significativa a favor del grupo tezepelumab en comparación con placebo (DM -0,12 ppb, IC95% -14,28; -10,53) a las 4 semanas, y esa reducción se mantuvo durante todo el estudio. También se observó una disminución de los niveles de IgE sérica a favor de tezepelumab (DM -122,90 UI/mL, IC95%: -167,80; -78,01). Respecto a la seguridad, no hubo diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en la incidencia de eventos adversos (RR 0,79; IC95%: 0,55; 1,12). Una RS con "meta-análisis en red" publicada por Pitre et al. en 2023⁵⁸ en donde incluyeron 64 ECAs con un total de 26.630 participantes reportaron respecto a la disminución de las exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílica, tezepelumab (329 menos exacerbaciones por 1.000 (IC95%: -272,6; 366,6) y dupilumab (319 menos exacerbaciones por 1.000 (IC95%: -272,6; 357,2), en comparación con placebo. Tezepelumab y dupilumab mostraron cifras superiores a benralizumab, mepolizumab y reslizumab, sin embargo, sin alcanzar la significancia estadística.⁴² Respecto al control del asma (ACT) en pacientes con asma eosinofílica, los resultados mostraron que dupilumab mejora el control de la misma en comparación con placebo (DM -0,73; IC95%: -0,98; -0,48), ninguno de los demás biológicos pudo mejorar la respuesta en el ACT. En pacientes con asma no eosinofílica, ningún biológico pudo demostrar mejoría en el control de la enfermedad. En cuanto a las pruebas de función pulmonar, dupilumab mejoró el VEF₁ (DM 0,25 L; IC95% 0,21, 0,29), reslizumab (DM 0,24 L; IC95%: 0,12; 0,25) y tezepelumab (DM 0,24 L; IC95% 0,16; 0,32) en pacientes con asma eosinofílica. Dupilumab y tezepelumab mejoraron la función pulmonar de manera similar. En pacientes con eosinófilos bajos, ningún biológico demostró mejoría de las pruebas de función pulmonar.⁴² Respecto a la frecuencia en la admisión hospitalaria, mepolizumab (RR 0,29; IC95% 0,09; 0,97), omalizumab (RR 0,38; IC95%: 0,23; 0,65) y tezepelumab (RR 0,19; IC95% 0,12; 0,31) redujeron las visitas en comparación con placebo. Tezepelumab fue superior a benralizumab en este desenlace (RR 0,22; IC95%: 0,13; 0,37). Seis ECAs reportaron la disminución en el uso de corticosteroides orales. Los resultados mostraron que benralizumab (RR 1,77; IC95%: 1,29; 2,43), dupilumab (RR 1,49; IC95%: 1,22; 1,83) y mepolizumab (RR 1,61; IC95%: 1,07; 2,41) redujeron el uso de corticosteroides orales. Los resultados de los metaanálisis mostraron que ninguno de los biológicos tuvo más incidencia de eventos adversos en comparación con placebo, incluido tezepelumab. Una RS con "metaanálisis en red" publicada por Menzies-Gow et al.⁴⁹ en 2022 tuvo como objetivo evaluar los distintos biológicos para el manejo del asma en su eficacia para disminuir la tasa de exacerbaciones anualizada que llevaron a la hospitalización del paciente. Los autores incluyeron 16 ECAs y disminución de la tasa de exacerbaciones anualizada en comparación con placebo: tezepelumab disminuyó 63% (RR 0,37, IC95% 0,23; 0,57), dupilumab 200 mg disminuyó 56% (RR 0,44, IC95% 0,28; 0,67), dupilumab 300 mg disminuyó 56% (RR 0,44, IC95% 0,28; 0,67), benralizumab disminuyó 41% (RR 0,59, IC95% 0,42; 0,82), mepolizumab disminuyó 55% (RR 0,45, IC95% 0,29; 0,69), reslizumab disminuyó 55% (RR 0,45, IC95% 0,30; 0,69) y omalizumab disminuyó 39% (RR 0,61, IC95% 0,46; 0,82). Tezepelumab disminuyó en un 81% la tasa de exacerbaciones que llevaron a la hospitalización (RR 0,19; 0,07; 0,47). Es-

tos resultados se mantuvieron similares en pacientes con eosinófilos totales >300 células/ μ L (RR 0,32; IC95%: 0,20; 0,53).

Recomendación

Recomendamos la utilización de tezepelumab en pacientes adultos con asma grave no controlada tanto T2 como No T2 (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Discusión

Dado al impacto que generó en la comunidad médica latinoamericana la Guía de Asma Grave en Latinoamérica ALAT 2020, nuestro grupo dependiente del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax trabajó durante el año 2023 y parte de 2024 en la realización de un nuevo documento cuyo objetivo fue establecer, actualizar y desarrollar nuevas recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible a la fecha. Realizamos una búsqueda sistemática de la literatura, lectura crítica de la misma para extraer las medidas de asociación y desarrollar las recomendaciones para cada pregunta clínica específica referente a asma grave. En esta actualización, nuestro grupo acordó trabajar en seis nuevas preguntas clínicas y para cada recomendación se consideró el balance de los beneficios versus las desventajas, los efectos adversos y los costos, la calidad de la evidencia, la factibilidad y la aceptabilidad de la información científica. Es de destacar que las seis preguntas propuestas pasaron dos rounds del panel Delphi, llegando en todas a un acuerdo mayor al 70% y lo que denotó un arduo trabajo y colaboración de los miembros del grupo ampliado.

Referente a la definición de asma grave, nuestro grupo trabajó arduamente en la transcultura de los términos utilizados en la bibliografía y se logró consenso. Se intentó establecer una definición acorde a la realidad de Latinoamérica, para que esta sea sencilla de comprender por los médicos que asisten pacientes asmáticos a diario. Tal como hemos establecido en nuestra anterior versión, la severidad del asma se halla definida por la necesidad mínima de medicamentos para mantener a la enfermedad controlada. En otras palabras, cuanto menos controlada está la enfermedad, más necesidad de medicamentos requiere. Un hecho relevante de los últimos años es la utilización de la triple terapia inhalada con ICS/LABA/LAMA en pacientes con asma moderada-grave y asma grave sin haberse establecido su real ubicación en el tratamiento escalonado de esta enfermedad. De hecho, en muchos países de Latinoamérica, médicos especialistas consideran indicar la triple terapia a sus pacientes con asma grave antes de la prescripción de un biológico.

Recientemente el Consenso Español sobre Triple Terapia inhalada,⁶⁰ expresó su acuerdo referente a la mejoría de la adherencia y a la eficiencia del tratamiento, debido a las sinergias entre las drogas, alcanzado por el uso de la triple terapia en un solo dispositivo versus la misma terapia pero en distintos dispositivos en pacientes con asma grave. Dicho consenso destacó también como diferencia a favor de la triple terapia cerrada el mejor costo/efectividad y los beneficios ecológicos alcanzados debido a la reducción en los materiales en su manufactura. Por último, el consenso, debido a los posibles efectos colaterales de altas dosis de ICS, tuvo acuerdo en pacientes con asma moderada-grave, en adicionar un LAMA a la combinación ICS dosis media/LABA antes de duplicar la dosis de ICS. Todas estas consideraciones planteadas por dicho consenso fueron la fuente por la que la última versión de GEMA 5.4³⁴ propuso incluir a la triple terapia en el diagnóstico del asma grave controlada. Nuestro grupo quiso ir más allá, realizar una búsqueda sistemática del tema y realizar un panel Delphi sobre si la triple terapia debería ser incluida en la definición del asma grave. Un hecho relevante y a destacar fue que ninguno de los miembros del GN participó en la votación del panel Delphi pues se consideró que no era oportuno ni correcto que las mismas personas que proponen una recomendación participen en la votación. En este caso, para esta primera pregunta, la votación del GA arrojó un acuerdo del

75% media 7,2 (tabla 1) luego del segundo round, por lo que se decidió recomendar la incorporación de la triple terapia en la definición del asma grave, ya sea controlada o no controlada. Tal como comentamos antes, esta nueva definición no necesariamente implicaría que todos los pacientes deban estar tratados con triple terapia inhalada antes del uso de un biológico. Nuestro grupo conoce y está al tanto de ensayos clínicos con biológicos realizados a la fecha en pacientes con asma no grave.

En los últimos años dada la mejoría clínica alcanzada en algunos pacientes con asma grave tratados con biológicos, se ha puesto en consideración el concepto de remisión. La similitud del asma con otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea ha incentivado aún más a incorporar el concepto de remisión en el asma grave. El concepto de “remisión” en asma existe desde hace mucho tiempo y ha sido un tema controvertido. A pesar de los intentos de algunos estudios por caracterizar esta entidad, la discusión continúa. En el caso del asma aún no existe una definición clara, ni en cuanto a su significado ni en cuanto a los parámetros que debe incluir o si debe dividirse en remisión clínica o completa. Esto ha hecho que recientemente numerosas sociedades científicas y grupos de trabajo se hayan enfocado en establecer los criterios necesarios para considerar que un paciente con asma grave se encuentra en remisión. Por otro lado, nuestro grupo consideró que en Latinoamérica la disponibilidad de algunos de los biomarcadores en asma grave es escasa o nula por lo que nos enfocamos en plantear criterios sencillos y fáciles de aplicar en el día a día; es por ello que se alcanzó a un consenso del 80% media 7,4 (tabla 1) ya en el primer round del panel Delphi para el concepto de remisión clínica. Respecto al concepto de remisión completa, no hubo acuerdo debido a que se consideró la necesidad de tener más información al respecto.

En la búsqueda de criterios de fracaso de tratamiento con biológicos, nuestro grupo encontró que en general existe poca información científica que se refiriera a este tema. De la bibliografía hallada y consultada, un factor importante fue establecer el tiempo que se considera necesario para evaluar si el medicamento biológico falló y qué factores o criterios se relacionaban con esto. Ya en el primer panel Delphi existió un porcentaje de consenso del 85%, media 7,4 (tabla 1) respecto a que el tiempo mínimo para evaluar el fracaso del tratamiento con biológico sería de 6 meses y que los factores asociados al mismo serían el padecimiento de una exacerbación grave del asma que requirió hospitalización, el empeoramiento de la función pulmonar y/o nueva indicación de uso de corticoides sistémicos estando el paciente tratado con el biológico.

Tabla 1.
 Resultados del Panel Delphi

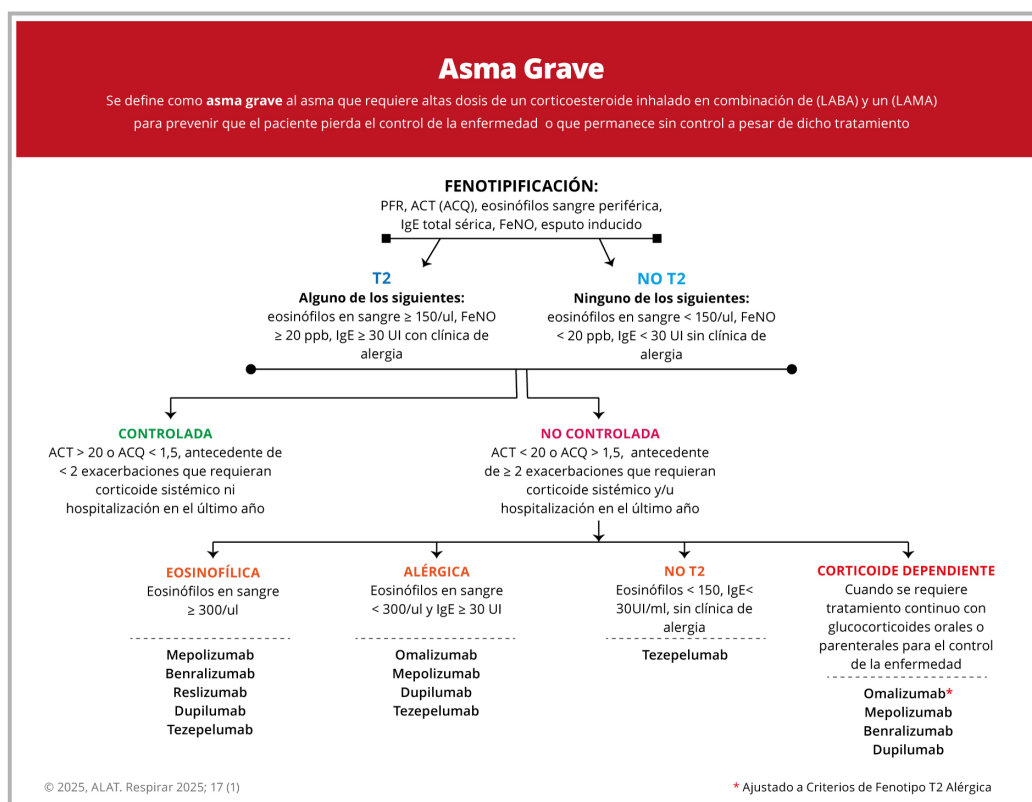
	Rounds	Consenso	Promedio
Pregunta 1: ¿Cuál es el rol de la triple terapia inhalada en la definición del asma grave?	2	75%	7,2
Pregunta 2: ¿Cuál es la definición de “remisión” en asma grave?	1	80%	7,4
Pregunta 3: ¿Cuál es la definición de fracaso de tratamiento en el asma grave? o ¿Cuáles son los criterios de fallo de tratamiento en el asma grave?	1	85%	7,4
Pregunta 4: ¿Cuáles son los factores de riesgos asociados con el incremento de exacerbaciones en adultos con asma grave?	3	88%	7,6
Pregunta 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos en el tratamiento de adultos con asma grave corticoide dependiente?	1	100%	8,4
Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de anticuerpos anti-TSLP (Tezepelumab) en el tratamiento en pacientes adultos con asma grave?	1	90%	7,8

Un punto relevante en la búsqueda y discusión en nuestro grupo fue referente a la pregunta sobre qué factores de riesgo estarían asociados a las exacerbaciones en pacientes con asma grave. Con consenso del 88%, media 7,6 (tabla 1) los miembros del GA aprobaron la recomendación respecto a identificar como factores de riesgo al antecedente de tabaquismo, la edad de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la obesidad, baja función pulmonar y el antecedente de haber padecido exacerbación de asma grave en el último año.

Por último, referente al tratamiento con biológicos, el GA llegó a consenso en el primer panel Delphi para ambas preguntas de biológicos en asma grave corticoide dependiente y al tezepelumab, dado que este al momento de la realización de nuestra versión anterior de la guía, no estaba para su comercialización. Con un consenso del 100% y media 8,4 (tabla 1) nuestra guía recomienda al uso de omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab en pacientes que padecen asma grave corticoide dependiente, siendo todas opciones válidas a la hora de evaluar la reducción y/o retiro de los OCs y con un consenso del 90% y media de 7,8 (tabla 1) se recomendó el uso de tezepelumab en pacientes adultos con asma grave no controlada tanto T2 como No T2.

Un reto de suma importancia para nuestro grupo fue la actualización del algoritmo de tratamiento del asma grave (Figura 1). Debido a que muy pocos países del continente cuentan con centros que realicen esputo inducido y medición de óxido nítrico exhalado, hemos tenido que adaptar la información disponible a nuestra realidad. Nuestro grupo consideró todos estos inconvenientes, a la hora de realizar dicho algoritmo se tuvo en cuenta la predominancia de un determinado biomarcador a pesar de que entendemos la existencia de solapamiento. Por último, en la confección del algoritmo, no solo se consideraron las recomendaciones que hemos establecido, sino que también se tuvo en cuenta el acceso y disponibilidad de los medicamentos dependiendo de cada país.

Figura 1.
 Algoritmo de tratamiento del Asma Grave



En resumen, las preguntas analizadas y presentadas en este documento han permitido que nuestro grupo, integrante del Departamento de Asma de ALAT, realice recomendaciones para el tratamiento del asma grave adaptadas a la realidad de Latinoamérica (tabla 2). Se espera que las mismas contribuyan a mejorar el conocimiento de los profesionales y colaboren con el sistema de salud a gestionar una selección y adquisición de recursos más precisos y convenientes, y que ayude en la toma de decisiones médicas. A pesar de ello, dado que existe una necesidad imperiosa de nuevas investigaciones de calidad en pacientes que cumplan las definiciones de asma grave aceptadas de forma internacional, reconocemos que nuestras recomendaciones posiblemente no sean efectivas en todos los sujetos con asma grave. Será importante, para nuestros colegas en la región, individualizar a cada uno de los pacientes y abordar cada una de las variables que hacen al manejo de esta entidad, tan compleja, en escenarios clínicos y de disponibilidad de recursos aún más complejos.

Tabla 2.

Recomendaciones finales

PREGUNTA	RECOMENDACIÓN
<p>Pregunta 1: ¿Cuál es el rol de la triple terapia inhalada en la definición del asma grave?</p>	<p>RECOMENDACIÓN: Se recomienda la incorporación de la triple terapia inhalada (ICS/LABA/LAMA) a la definición de Asma Grave. La misma quedaría definida como el asma que requiere altas dosis de un corticoesteroide inhalado en combinación con dos broncodilatadores beta 2 de larga duración (LABA) y un broncodilatador antimuscarínico de larga duración (LAMA) para prevenir que el paciente pierda el control de la enfermedad (asma grave controlada) o que permanezca sin control a pesar de dicho tratamiento (asma grave no controlada). (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte)</p>
<p>Pregunta 2: ¿Cuál es la definición de "remisión" en asma grave?</p>	<p>RECOMENDACIÓN: Se define Remisión Clínica en Asma Grave cuando un paciente en tratamiento presenta control de su asma, función pulmonar estable, no exacerbaciones ni uso de corticoides sistémicos durante un período no menor a un año. (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte) Respecto a la remisión completa esta guía aún no puede expedirse dada la falta de evidencia.</p>
<p>Pregunta 3: ¿Cuál es la definición de fracaso de tratamiento en el asma grave? o ¿Cuáles son los criterios de fallo de tratamiento en el asma grave?</p>	<p>RECOMENDACIÓN: Se sugiere como fallo de tratamiento a la terapia con biológicos en asma grave, cuando un paciente padeció exacerbación grave del asma que requirió hospitalización, empeoramiento de la función pulmonar y/o la nueva indicación de uso de corticoides sistémicos prolongado luego de haber pasado 6 meses del inicio de dicha terapia. (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte)</p>
<p>Pregunta 4: ¿Cuáles son los factores de riesgos asociados con el incremento de exacerbaciones en adultos con asma grave?</p>	<p>RECOMENDACIÓN: Se recomienda investigar siempre la presencia de factores de riesgo para exacerbación en pacientes con asma grave (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte). Nuestro grupo sugiere como factores de riesgo asociados a aumento de exacerbación en asma grave al antecedente de tabaquismo, la edad de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la obesidad, la baja función pulmonar y el antecedente de haber padecido una exacerbación de asma grave en el último año.</p>
<p>Pregunta 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos en el tratamiento de adultos con asma grave corticoide dependiente?</p>	<p>RECOMENDACIÓN: Se recomienda el uso de omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab en pacientes con asma grave corticoide dependientes. Omalizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte). Reslizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte) Mepolizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte) Benralizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte) Dupilumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)</p>
<p>Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de anticuerpos anti-TSLP (Tezepelumab) en el tratamiento en pacientes adultos con asma grave?</p>	<p>RECOMENDACIÓN: Recomendamos la utilización de tezepelumab en pacientes adultos con asma grave no controlada tanto T2 como No T2 (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)</p>

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: IZ: Ha recibido financiación de traslados y hospedaje para el Congreso de ALAT 2023, 2024. AS: Ha recibido honorarios como Speaker de GSK, AstraZeneca, Sanofi. Ha recibido honorarios de GSK, AstraZeneca, Sanofi, Chiesi, TEVA para realizar investigaciones. CC: Ha participado en conferencias relacionadas con asma y su tratamiento, en especial de asma grave para AstraZeneca y Sanofi; conferencias acerca de asma para Boehringer Ingelheim México. Asimismo, en "Advisory board" acerca de asma (leve-moderada-grave) para AstraZeneca. PF: Ha recibido financiación para asistencia a congresos de Sanofi, GSK. Ha recibido financiación de Sanofi Aventis, AstraZeneca, Chiesi, Sanofi Pasteur para llevar a cabo estudios de investigación. Ha participado como Speaker para Sanofi, GSK. CC: Ha recibido financiación de las siguientes universidades: Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada, becas de fellowship y de estudios superiores; ha recibido financiación de las siguientes compañías farmacéuticas: AstraZeneca, GSK, Sanofi. MAB: Recibe honorarios por realizar estudios de investigación clínica farmacológica en enfermedades respiratorias y oncología. AAM: Ha participado como disertante en conferencias por Sanofi, AstraZeneca, GSK, Chiesi. MP: Ha realizado charlas de asma grave con financiamiento de la industria farmacéutica con independencia en su presentación: AstraZeneca, GSK-TEVA, Novartis. MM: ha recibido honorarios para trabajar como investigador principal en estudios para GSK, Novartis, AstraZeneca, Chiesi, Sanofi, Roche, Janssen, Insmmed, Zambon y NIH. Ha recibido honorarios como speaker o consejero de GSK, Novartis, AstraZeneca, Sanofi y Elea. LN: Da conferencias, participa en asesorías de la industria farmacéutica y recibe patrocinios de congresos de GSK, AstraZeneca y Boehringer. Además participa en ensayos clínicos de GSK y recibe fondos para investigación de AstraZeneca. LB: es Advisory Board de Sanofi y Astrazeneca. AP: Ha trabajado como conferencista en actividades académicas pagas por AstraZeneca, Sanofi, GSK, y en paneles de expertos de las mismas compañías y de Cipla y Novartis, por evento e invitación. Participó en una investigación del grupo ISAR Colombia para el centro de investigación de la Fundación Neumológica Colombiana, pero ninguno de los pacientes cumplió criterios para reclutar por lo que no recibió pago. (Tenían criterios de exclusión por tabaquismo). ELE: Trabaja como ponente de asma grave para AstraZeneca y GSK recibiendo honorarios cuando realiza presentaciones y forma parte del grupo de Advisory Board 2024 para AZ con relación al tema de granulomatosis eosinófilica con Poliangeitis. PT: ha participado como disertante para la industria y ha recibido honorarios por esta actividad por parte de GSK, Sanofi, TEVA y AstraZeneca. Ha participado en un centro de investigaciones clínicas en enfermedades respiratorias (CIMER), en la actualidad no tiene vinculación con dicho centro. Ha sido invitada como experta en reuniones (Advisory Board) por GSK, TEVA y Novartis. GG: ha recibido honorarios por conferencias: GSK, SANOFI, Novartis, Astra, BI. Es dueño y director de un centro de investigaciones por lo que ha recibido honorarios de GSK, Sanofi, Chiesi, BI, Astra, Novartis, Areteia, Insmmed.

Contribuciones de los autores: todos los autores contribuyeron de manera equitativa en la producción de esta guía.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Cooper PJ, Figueiredo CA, Rodriguez A et al. Understanding and controlling asthma in Latin America: A review of recent research informed by the SCAALA programme. *Clin Transl Allergy* 2023;13(3):e12232. Doi: 10.1002/ct2.12232.
2. Forno E, Brandenburg DD, Castro-Rodriguez JA et al. Asthma in the Americas: An Update: A Joint Perspective from the Brazilian

- Thoracic Society, Canadian Thoracic Society, Latin American Thoracic Society, and American Thoracic Society. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19(4):525–35. Doi: 10.1513/AnnalsATS.202109-1068CME.
3. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalence of asthma in Latin America. *Critical look at ISAAC and other studies*. *Rev Alerg Mex* 2017;64(2):188.
 4. Neffen H, Chahuán M, Hernández DD et al. Key factors associated with uncontrolled asthma—the Asthma Control in Latin America Study. *J Asthma* 2019;0(0):1–10. Doi: 10.1080/02770903.2018.1553050.
 5. Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America – short review. *Asthma Res Pract* 2017;3(1):4–9. Doi: 10.1186/s40733-017-0032-3.
 6. Nathan RA, Thompson PJ, Price D et al. Taking Aim at Asthma Around the World: Global Results of the Asthma Insight and Management Survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(5):734–742.e5.
 7. Asociación Latinoamericana de Tórax. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de Asma Grave. *Respirar*. 2020;12:1–76.
 8. García G, Bergna M, Vásquez JC et al. Severe asthma: adding new evidence – Latin American Thoracic Society. *ERJ Open Res* 2021;7(1):00318–2020. Doi: 10.1183/23120541.00318-2020.
 9. Bate L, Hutchinson A, Underhill J, Maskrey N. How clinical decisions are made. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(4):614–20. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04366.x.
 10. Montaña-Velázquez BB, Figueroa-Morales MA. Fundamentos de la Medicina Basada en Evidencias (MBE). Documento de la serie MBE, 1 de 3. *Gac Mex Oncol* 2014;13(5):274–7.
 11. González-Garay AG, Mayorga-Butrón JL, Ochoa-Carrillo FJ. Revisión sistemática de la literatura, la piedra angular de la medicina basada en evidencia. Documento de la serie Medicina basada en evidencia, 2 de 3. *Gac Mex Oncol* 2015;14(2):103–6.
 12. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *Bmj* 1999;318(7183):593–6. Doi: 10.1136/bmj.318.7183.593.
 13. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, Schünemann HJ, Eccles MP. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci* 2012;7(1):1–7.
 14. Mayorga J, Velasco L, Ochoa F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. *Gac Mex Oncol* 2015;6(6):329–34.
 15. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Developing Trustworthy Guidelines Setting Standards for Trustworthy Guidelines. Standards. 2011. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: www.iom.edu/cpgstandards
 16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *A Guideline Developer's Handbook*. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2015. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2015.pdf
 17. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithof K. The AGREE reporting checklist: A tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;352:i1152. Doi: 10.1136/bmj.i1152.
 18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008. Doi: 10.1136/bmj.j4008.
 19. Tao H, Yang L, Ping A et al. Interpretation of AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions. *Chinese J Evidence-Based Med* 2018;18(1):101–8.
 20. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12(12):1495–9.
 21. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clin Chem* 2015;61(12):1446–52. Doi: 10.1373/clinchem.2015.246280.
 22. Jović F, Jović A, Rajković V. A contribution to the investigation of algebraic model structures in qualitative space. *MIPRO 2006 - 29th Int Conv Proc Comput Tech Syst Intell Syst* 2006;3(2):90–5.
 23. Whittle JG, Grant AA, Sarll DW, Worthington HV. The Delphi technique: its use in dental health services research assessed in a study to improve care for elderly mentally ill patients. *Community Dent Health* 1987;4(3):205–14.
 24. Khodyakov D, Grant S, Kroger J, Baumanrand M. *RAND Methodological Guidance for Conducting and Critically Appraising Delphi Panels*. Rand 2023. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: [delphi process.pdf](https://www.rand.org/pubs/monographs/2023/01/01/).
 25. Brouwers MC, Vukmirovic M, Spithoff K, Makarski J. Understanding optimal approaches to patient and caregiver engagement in the development of cancer practice guidelines: A mixed methods study. *BMC Health Serv Res* 2017;17(1):186. Doi: 10.1186/s12913-017-2107-5.
 26. Von Bülow A, Backer V, Bodtger U et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma – Outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med* 2018;145:41–7. Doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.020
 27. Shiffman RN. *Recognizing Trustworthy Guidelines: The New IOM Standards*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
 28. NICE. *NICE Methods Manual*. 2014;(October).
 29. Mayorga J, Velasco L, Ochoa F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2015;6(6):329–34.
 30. Muiser S, Gosens R, van den Berge M, Kerstjens HAM. Understanding the role of long-acting muscarinic antagonists in asthma treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;128(4):352–60. Doi: 10.1016/j.anai.2021.12.020.
 31. Singh D, Virchow JC, Canonica GW et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRI-MARAN and TRIGGER. *Respir Res* 2020;21(1):285. Doi: 10.1186/s12931-020-01558-y.
 32. Lee LA, Bailes Z, Barnes N et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(1):69–84. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1.
 33. Oba Y, Maduke T, Anwer S, Patel T, Dias S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;12(12):CD013799. Doi: 10.1002/14651858CD013799.pub2.
 34. Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C et al. Guía Española para el manejo del asma. GEMA 5.4. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: www.gemasma.com
 35. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB et al. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther* 2022;39(5):2065–84.
 36. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(3):757–65. Doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
 37. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Resp J* 2022;60(5):2102583. Doi: 10.1183/13993003.02583-2021.
 38. Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE et al. Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma: A Delphi Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11(12):3629–37. Doi: 10.1016/j.jaip.2023.07.041.
 39. Álvarez-Gutiérrez F, Casas-Maldonado F, Soto-Campos G et al. and the REMAS GROUP Spanish Consensus on Remission in Asthma (REMAS). *Arch Bronconeumol* 2024;60(8):503-509. Doi: 10.1016/j.arbres.2024.04.002.
 40. Agache I, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021;76(1):14–44.
 41. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023 (GINA, 2023)*. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: www.ginasthma.org
 42. Mattei L, Suehs CM, Alagha K et al. Anti-interleukin 5 therapies failure criteria in severe asthma: a Delphi-consensus study. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:175346662110497.

43. Akaba T, Kondo M, Kobayashi F et al. Characteristics of patients with severe asthma who experienced treatment failure with omalizumab. *Pulm Pharmacol Ther* 2021;68:102032.
44. Eger K, Kroes JA, ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL- 5 Biologics in Severe Asthma—A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(3):1194–1200. Doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.010.
45. Khaleva E, Rattu A, Brightling C et al. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review. *ERJ Open Res* 2023;9(3):00444–2022. Doi: 10.1183/23120541.00444-2022.
46. Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioni B et al. Is exposure to pollen a risk factor for moderate and severe asthma exacerbations? *Allergy* 2023;78(8):2121-2147. Doi: 10.1111/all.15724.
47. Yang F, Busby J, Heaney LG et al. Factors Associated with Frequent Exacerbations in the UK Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(7):2691-2701.e1. Doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.062.
48. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101(3):481–9. Doi: 10.1016/j.rmed.2006.07.005.
49. Nakwan N. Impact of asthma severity as risk factor to future exacerbations in patients admitted for asthma exacerbation. *Multidiscip Respir Med* 2021;1:16.
50. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax* 2022;77(2):199–202. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217325.
51. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16(1):49. Doi: 10.1186/s13223-020-00442-0.
52. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(1):CD003559. Doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
53. Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Bertorelli G, Rogliani P, Chetta A. Oral Corticosteroids Dependence and Biologic Drugs in Severe Asthma: Myths or Facts? A Systematic Review of Real-World Evidence. *Int J Mol Sci* 2021;22(13):7132.
54. Yilmaz I. Biologics for oral corticosteroid-dependent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2020;41(3):151–7.
55. Phinyo P, Krikeerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(2):409–20. Doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.007.
56. Parnes J, Molfino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy* 2022;15:749–65. Doi: 10.2147/JAA.S275039.
57. Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W et al. Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma Allergy* 2022;15:1665–79. Doi: 10.2147/JAA.S378062.
58. Pitre T, Jassal T, Angjeli A et al. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;130(5):595–606. Doi: 10.1016/j.anai.2022.12.018.
59. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25(1):679–90.
60. Plaza V, Trigueros J and GEMAFORUM task force. Use of Triple Therapy in Asthma: The GEMAFORUM V Task Force. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2024;34(4):257-260. Doi: 10.18176/jiaci.0975.

RECIBIDO:
20 octubre 2024
APROBADO:
3 enero 2025

Validación de la escala DECAF para predecir la mortalidad hospitalaria en exacerbaciones agudas de EPOC de una cohorte en un hospital suramericano

Validation of the Decaf Scale to Predict in-Hospital Mortality in Acute Exacerbations of COPD in a Cohort in a South American Hospital

Jorge Andrés Hernández Navas¹, Luis Andrés Dulcey Sarmiento², Jaime Alberto Gómez Ayala³, Juan Sebastián Therán León¹, Valentina Ochoa¹

Jorge Andrés Hernández Navas
<https://orcid.org/0009-0001-5758-5965>
Luis Andrés Dulcey Sarmiento
<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>
Jaime Alberto Gómez Ayala
<https://orcid.org/0000-0002-1103-9598>
Juan Sebastián Therán León
<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>
Valentina Ochoa Castellanos
<https://orcid.org/0009-0001-5845-6444>

1. Universidad de Santander, Facultad de Medicina, Bucaramanga, Colombia.
2. Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Mérida, Venezuela.
3. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

AUTOR CORRESPONSAL:

Jorge Andrés Hernández Navas, jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Resumen

Introducción: Las exacerbaciones agudas de la EPOC (EAEPOC) son una causa significativa de hospitalización y mortalidad, a menudo subestimada por la complejidad de su pronóstico. La escala DECAF, que evalúa disnea, eosinopenia, consolidación, acidosis y fibrilación auricular, se presenta como una herramienta eficaz para predecir la mortalidad en estos pacientes. Proponemos validar la escala DECAF en una cohorte unicéntrica, permitiendo una estratificación de riesgo que optimice la atención clínica en EAEPOC.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y retrospectivo en un hospital sudamericano entre 2020 y 2022. Se incluyeron 100 pacientes con EPOC, diagnosticados mediante espirometría. Se registraron datos de mortalidad hospitalaria utilizando la escala DECAF. El análisis estadístico se realizó con SPSS, reportando variables cuantitativas como media \pm desviación estándar. La investigación se condujo siguiendo principios éticos y se garantizó la privacidad de los participantes.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes con EPOC, edad media $78,1 \pm 9,2$ años; 77% masculino. La escala DECAF mostró ser un predictor de mortalidad, con 53% en DECAF 0-1 y 25% en DECAF 4-6. La duración hospitalaria promedio aumentó con el puntaje DECAF, siendo 9 ± 3 días para DECAF 0-1 y 18 ± 5 días para DECAF 4-6 ($p < 0,01$).

Conclusiones: La escala DECAF demuestra ser un valioso predictor de mortalidad en pacientes con EAEPOC.

Palabras clave: EPOC, exacerbaciones, mortalidad, hospitalización.

Abstract

Introduction: Acute exacerbations of COPD (AECOPD) are a significant cause of hospitalization and mortality, often underestimated due to the complexity of their progno-

sis. The DECAF scale, which assesses dyspnea, eosinopenia, consolidation, acidosis and atrial fibrillation, emerges as an effective tool for predicting mortality in these patients. We propose to validate the DECAF scale in a single-center cohort, allowing for risk stratification that optimizes clinical care in AECOPD.

Materials and methods: An observational, cross-sectional and retrospective study was conducted in a South American hospital between 2020 and 2022. We included 100 patients with COPD diagnosed via spirometry. Hospital mortality data were recorded using the DECAF scale. Statistical analysis was performed using SPSS, reporting quantitative variables as mean \pm standard deviation. The research was conducted following ethical principles, ensuring participant privacy.

Results: A total of 100 patients with COPD were included, with a mean age of 78.1 ± 9.2 years; 77% were male. The DECAF scale proved to be a predictor of mortality, with 53% in DECAF 0-1 and 25% in DECAF 4-6. The average length of hospital stay increased with the DECAF score, being 9 ± 3 days for DECAF 0-1 and 18 ± 5 days for DECAF 4-6 ($p < 0.01$).

Conclusions: The DECAF scale demonstrates its value as a predictor of mortality in patients with AECOPD.

Key words: COPD, exacerbations, mortality, hospitalization.

Introducción

Las exacerbaciones agudas de la EPOC (EAEPOC) representan una de cada ocho admisiones hospitalarias¹ y se asocian con el empeoramiento de los síntomas, función pulmonar, calidad de vida y mayor riesgo de mortalidad, con tasas hospitalarias que oscilan entre el 4,4% y 7,7%.^{2,3} No obstante, el equipo de salud enfrenta dificultades para predecir con precisión el pronóstico de estos pacientes.⁴ Una herramienta de predicción sólida permitiría optimizar el manejo clínico, lo que facilitaría la implementación de programas como el hospital en el hogar (HAH) o el alta temprana con apoyo (ESD) para pacientes de bajo riesgo, así como la intensificación del tratamiento o la introducción de cuidados paliativos en casos graves. Aunque no existe una herramienta específica que estime con precisión el riesgo de mortalidad respiratoria, el BODE índice, usado desde 2004, ofrece un modelo predictivo basado en el índice de masa corporal (IMC), la obstrucción del flujo aéreo, la disnea y la capacidad de ejercicio; lo que proporciona una aproximación útil sobre la supervivencia. Además, los estudios EXACOS CV aportan datos valiosos sobre el riesgo global de la exacerbación y mortalidad que podrían integrarse en futuras herramientas de estratificación de riesgo.

La escala DECAF evalúa cinco variables: disnea, eosinopenia, consolidación, acidosis y fibrilación auricular, asignando un puntaje según su presentación para predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC. Esta herramienta, desarrollada en una gran cohorte de pacientes hospitalizados, es sencilla de aplicar junto a la cama del paciente y utiliza parámetros rutinariamente disponibles al ingreso.⁵ La disnea en estado estable, medida mediante la escala extendida del consejo de investigación médica, es el predictor más fuerte dentro del modelo. Su simplicidad y eficacia la convierten en un recurso valioso para estratificar el riesgo y facilitar así decisiones clínicas oportunas y personalizadas, como el alta temprana con apoyo para pacientes de bajo riesgo o la intensificación del manejo para aquellos en situaciones más graves.

La auditoría nacional de EPOC del Reino Unido en 2014 documentó el uso de la escala DECAF en pacientes hospitalizados con EPOC, subrayando la necesidad de validación para confirmar su aplicabilidad y generalización en distintos contextos.⁶ Si bien su implementación es más frecuente en entornos internacionales, este estudio busca validar temporal y geográficamente la escala DECAF en una cohorte unicéntrica de pacientes hospitalizados, con el objetivo de evaluar su desempeño predictivo para la mortalidad a corto y mediano plazo. La escala permite es-

tratar a los pacientes en tres categorías según el riesgo: bajo (DECAF 0-1), moderado (DECAF 2-3) y alto (DECAF 4-6). Esta validación es esencial para determinar su relevancia y potencial utilidad en nuestro contexto, y facilitar así decisiones clínicas más precisas en el manejo de exacerbaciones por EPOC.^{7,8}

Materiales y métodos

Estudio observacional, transversal y retrospectivo realizado en un hospital sudamericano entre 2020 y 2022. El objetivo principal fue evaluar el riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con EPOC tras una exacerbación, utilizando la escala DECAF, y analizar la relación entre el FEV₁ y el riesgo de mortalidad. Para garantizar una amplia variación en las características de la muestra, se incluyeron diferentes estructuras de atención y población, considerando la prevalencia de EPOC, nivel socioeconómico y ruralidad. Se permitió la recolección retrospectiva para mejorar el reclutamiento, utilizando datos tanto de registros de codificación hospitalaria (códigos de alta) como registros clínicos identificados por equipos especializados en EPOC (enfermería y fisioterapia).

Se reclutaron 100 pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de EPOC. El diagnóstico se realizó de acuerdo con los criterios internacionales mediante espirometría, utilizando el límite inferior de la normalidad para FEV₁ y la presencia de obstrucción del flujo aéreo no completamente reversible (FEV₁/FVC < 0,7 posbroncodilatador).⁹ Todos los pacientes tenían más de 65 años, antecedentes de tabaquismo al menos de 20 paquetes por año e hiperinsuflación pulmonar confirmada por pletismografía corporal (volumen residual > 120% del valor teórico). Ningún paciente presentó exacerbaciones en las 8 semanas previas a la evaluación.

Se realizaron espirometrías siguiendo las recomendaciones mínimas de rendimiento de la American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).^{10,11} Cada paciente realizó al menos tres maniobras espirométricas válidas para confirmar la validez del estudio. Además, se calcularon el volumen residual, la capacidad pulmonar total y las puntuaciones z de la capacidad residual funcional, utilizando los rangos de referencia correspondientes.¹² Se incluyó el FEV₁ como variable complementaria, dada su relación inversamente proporcional con el riesgo de mortalidad.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil) según su distribución, las variables se expresaron como porcentajes con intervalos de confianza (IC) del 95%, se utilizó la prueba t de Student para evaluar las diferencias entre dos variables, un valor de p < 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron utilizando SPSS para Windows, versión 20.1 (Chigago, IL).

Aspectos éticos

La investigación se llevó a cabo siguiendo los principios del informe Belmont y la declaración de Helsinki en 1964, con énfasis en el respeto por la persona, la beneficencia y la justicia. Se mantuvieron los estándares más altos para garantizar la privacidad y la integridad de los participantes.

Este estudio recibió el aval del Comité de Ética del Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela, tras cumplir con todos los requisitos éticos y metodológicos estipulados a nivel nacional e internacional. En la reunión del comité, celebrada el 3 de mayo de 2024 (Acta 022-2024), se constató que la investigación adhería a prácticas adecuadas y principios bioéticos establecidos, en consonancia con los lineamientos del Informe Belmont y la Declaración de Helsinki. El comité resaltó el enfoque ético y el compromiso con la beneficencia, justicia y respeto por los participantes del estudio, y otorgó así la aprobación correspondiente para su desarrollo.

Este estudio fue principalmente retrospectivo, basado en el análisis de registros de historias clínicas.

Objetivo del estudio

Este estudio busca demostrar la utilidad de la escala DECAF en la predicción del riesgo de mortalidad en pacientes con EPOC hospitalizados por exacerbaciones y aportar evidencia sobre su aplicabilidad en población sudamericana. Como objetivo secundario, se busca evaluar la relación entre la puntuación DECAF y FEV₁ analizando su capacidad para predecir resultados clínicos adversos.

Resultados

Tabla 1.

Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diagnóstico primario de exacerbación neumónica o no neumónica de EPOC. Evidencia espirométrica previa al ingreso con obstrucción del flujo aéreo. Edad \geq 65 años con antecedentes de tabaquismo \geq 10 paquetes-año.	Inclusión previa en el presente estudio. Enfermedades distintas a EPOC que limitaran la supervivencia a menos de un año (principalmente neoplasias malignas metastásicas). Espirometrías insuficientes o no validadas para confirmar obstrucción del flujo aéreo.

Tabla 2.

Categorías y variables de los pacientes incluidos en el estudio. Los valores de VEF₁ se agruparon siguiendo los grados de severidad establecidos por la clasificación GOLD.

Variable	Valor	N (%)
Edad media	78,1 \pm 9,2 años	-
Género	Masculino	77%
	Femenino	23%
Antecedentes de tabaquismo	Total	61%
	Masculino	42%
	Femenino	19%
Espirometría (VEF ₁)	70-51% (Gold 1-2)	24%
	50-30% (Gold 3)	45%
	<30% (Gold 4)	31%

Tabla 3.

Categorías DECAF y duración de la hospitalización. La categoría DECAF clasifica a los pacientes según su riesgo pronóstico. Los días de hospitalización se presentan como promedio \pm desviación estándar (DE).

Categoría DECAF	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Días promedio de hospitalización (media \pm DE)
DECAF 0-1	53	53%	9 \pm 3
DECAF 2-3	22	22%	12 \pm 4
DECAF 4-6	25	25%	18 \pm 5

Tabla 4.

Correlación entre los puntajes DECAF y los valores espirométricos.

Valor espirométrico	DECAF 0-1 (n)	DECAF 2-3 (n)	DECAF 4-6 (n)	Valor de p
VEF ₁ (≥ 80% - GOLD I)	42	13	3	0,34
VEF ₁ (50-79% - GOLD II)	10	5	9	0,12
VEF ₁ (30-49% - GOLD III)	1	4	13	<0,01

En este estudio de pacientes ingresados con EPOC, hemos confirmado que la escala DECAF es un predictor de mortalidad que se puede medir fácilmente en la cabecera del paciente utilizando índices disponibles de forma rutinaria en el momento del ingreso.¹³⁻¹⁵ Se observó que a medida que el puntaje de las categorías DECAF se incrementaba, la media de duración hospitalaria se ampliaba similar a los resultados obtenidos en estudios de otras poblaciones.¹⁶⁻¹⁸ Pese al esfuerzo considerable realizado para enrolar pacientes de forma secuencial en el tiempo, es posible que se haya pasado por alto un pequeño número de pacientes que fallecieron o que fueron dados de alta poco después del ingreso sin opción de incluirlos en la cohorte del estudio. Para mejorar el reclutamiento de pacientes objetivos y que cumplieran criterios de inclusión, se examinaron las unidades de admisión y se realizó una amplia búsqueda de registros de codificación con base en el diagnóstico de interés.

La principal limitación de este estudio es que la validación interna se realizó, en parte, de forma retrospectiva. Es importante mencionar en el diseño del estudio que se trata de un análisis de base de datos y que su validez se relaciona con el cumplimiento adecuado de los criterios de inclusión en historias clínicas. Aunque la recopilación retrospectiva de datos puede introducir sesgos en los resultados, este riesgo se mitigó ya que los índices DECAF se recopilaron como parte de la práctica clínica habitual del hospital. Los datos solo se consideraron como faltantes una vez que se habían verificado todas las fuentes de información y las tasas de datos faltantes eran bajas. Para los resultados clave, los análisis se repitieron con y sin imputación múltiple.

Discusión

En este estudio, se ha evaluado la efectividad de la escala DECAF como predictor de mortalidad en pacientes ingresados con exacerbaciones agudas de la EPOC. Nuestros hallazgos respaldan la utilidad de la escala DECAF que se puede calcular fácilmente a partir de parámetros clínicos rutinarios al momento del ingreso. Los resultados muestran que a medida que aumenta el puntaje de DECAF, también se incrementa la duración de la estancia hospitalaria, lo cual coincide con hallazgos de estudios anteriores que destacan la relación entre mayor gravedad de la enfermedad y peores desenlaces clínicos. Este patrón sugiere que los pacientes con puntuaciones DECAF más altas, que indicaron un mayor riesgo de mortalidad, también experimentaron un manejo clínico más prolongado debido a la necesidad de atención intensiva.¹⁹⁻²⁰

Sin embargo, es relevante mencionar que la selección de pacientes en nuestro estudio se realizó de manera consecutiva, lo que ayuda a minimizar sesgos de selección. Pese a ello, la posibilidad de que algunos pacientes que fallecieron o fueron dados de alta tempranamente no fueran incluidos en la cohorte puede representar una limitación en la generalización de nuestros resultados. Para abordar este desafío, se implementó un riguroso proceso de revisión de registros clínicos, asegurando que se capturaran todos los casos elegibles.

La comparación con otras escalas, como CURB-65, es crucial dado que esta se utiliza comúnmente en el contexto de infecciones respiratorias. Sin embargo, nuestros hallazgos sugieren que los clínicos no deben confiar únicamente en esta herramienta para la evaluación de pacientes con EPOC ya que la mortalidad asociada sigue siendo inaceptablemente alta, incluso en aquellos categorizados como de "bajo riesgo". Por lo tanto, se recomienda utilizar la escala DECAF como herramienta complementaria en la toma de decisiones clínicas.²⁰

Uno de los hallazgos más significativos de este estudio es la asociación entre una alta puntuación DECAF y un riesgo elevado de muerte en un corto período. Este hecho resalta la necesidad de considerar intervenciones tempranas en este grupo de pacientes ya sea a través de intensificación de la atención o implementación de cuidados paliativos. La identificación temprana de pacientes en riesgo puede ayudar a personalizar el enfoque de tratamiento y a mejorar los resultados clínicos.

Además, nuestros resultados indican que, entre los pacientes que logran sobrevivir hasta el alta, la duración de la estancia hospitalaria se incrementa con el aumento de la puntuación DECAF. Esto sugiere que aquellos con puntuaciones más altas requieren un seguimiento y manejo más intensivo, lo que podría tener implicaciones en la planificación de recursos de la atención médica y en la gestión de costos en los sistemas de salud.

Conclusiones

La escala DECAF demuestra ser un valioso predictor de mortalidad en pacientes con EAPOC. Nuestros resultados sugieren que su aplicación podría mejorar la estratificación del riesgo y guiar la toma de decisiones clínicas. No obstante, es fundamental realizar más estudios que incluyan cohortes multicéntricas y diseños prospectivos para validar estos hallazgos y establecer protocolos de atención más efectivos para esta población vulnerable.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: JAHN: conceptualización, curación de datos, validación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. LADS: conceptualización, curación de datos, validación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. JAGA: conceptualización, curación de datos, validación, redacción – revisión y edición, supervisión. JSTL: conceptualización, curación de datos, redacción – revisión y edición. VOC: curación de datos, redacción – revisión y edición, supervisión.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Trethewey SP, Hurst JR, Turner AM. Pneumonia in exacerbations of COPD: what is the clinical significance? *ERJ Open Res* 2020;6(1):00282-2019. Doi: 10.1183/23120541.00282-2019.
2. Cen J, Weng L. Comparison of peak expiratory Flow (PEF) and COPD assessment test (CAT) to assess COPD exacerbation requiring hospitalization: A prospective observational study. *Chron Respir Dis* 2022;19:14799731221081859. Doi: 10.1177/14799731221081859.
3. Triantafyllidou C, Effraimidis P, Vougas K, Agholme J, Schimanke M, Cederquist K. The Role of Early Warning Scoring Systems NEWS and MEWS in the Acute Exacerbation of COPD. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2023;17:11795484231152305. Doi: 10.1177/11795484231152305.
4. Alameda C, Matía AC, Casado V. Predictors for mortality due to acute exacerbation of COPD in primary care: Derivation of a clinical prediction rule in a multicentre cohort study. *Eur J Gen Pract* 2021;27(1):211-220. Doi: 10.1080/13814788.2021.1959547.
5. Althobiani MA, Shah AJ, Khan B, Hurst JR. Clinicians' and Researchers' Perspectives on a New Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Definition: Rome Wasn't Built in a Day. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207(8):1095-1097. Doi: 10.1164/rccm.202210-1949LE.
6. Ramakrishnan S, Janssens W, Burgel PR et al. Standardisation of Clinical Assessment, Management and Follow-Up of Acute Hospitalised Exacerbation of COPD: A Europe-Wide Consensus. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:321-332. Doi: 10.2147/COPD.S287705.
7. Soler-Cataluña JJ, Lopez-Campos JL. COPD Exacerbation Syndrome: The Spanish Perspective on an Old Dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:3139-3149. Doi: 10.2147/COPD.S393535.
8. Alqahtani JS, Aldabayan YS, Aldhahir AM, Al Rajeh AM, Mandal S, Hurst JR. Predictors of 30- and 90-Day COPD Exacerbation Readmission: A Prospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:2769-2781. Doi: 10.2147/COPD.S328030.
9. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García F, Díaz Peromingo JA, Almagro P, Varela Aguilar JM. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:1015-1037. Doi: 10.2147/COPD.S242009.
10. Waeijen-Smit K, Crutsen M, Keene S et al. Global mortality and readmission rates following COPD exacerbation-related hospitalisation: a meta-analysis of 65945 individual patients. *ERJ Open Res* 2024;10(1):00838-2023. Doi: 10.1183/23120541.00838-2023.

11. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. *ERJ Open Res* 2020;6(2):00325-2019. Doi: 10.1183/23120541.00325-2019.
12. Morasert T, Jantarapootirat M, Phinyo P, Patumanond J. Prognostic indicators for in-hospital mortality in COPD with acute exacerbation in Thailand: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res* 2020;7(1):e000488. Doi: 10.1136/bmjresp-2019-000488.
13. Huang Q, He C, Xiong H et al. DECAF score as a mortality predictor for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10(10):e037923. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-037923.
14. Almarshoodi K, Echevarria C, Kassem A, Mahboub B, Salameh L, Ward C. An International Validation of the "DECAF Score" to Predict Disease Severity and Hospital Mortality in Acute Exacerbation of COPD in the UAE. *Hosp Pharm* 2024;59(2):234-240. Doi: 10.1177/00185787231209218.
15. Nadeem I, Light A, Donaldson C et al. Use of DECAF scoring system to facilitate early discharge in acute exacerbation of COPD patients: a quality improvement project at a district general hospital. *Future Healthc J* 2021;8(1):e123-e126. Doi: 10.7861/fhj.2020-0097.
16. Unal A, Bayram B, Ergun B, Can K, Ergun YK, Kilinc O. Comparison of two scores for short-term outcomes in patients with COPD exacerbation in the emergency department: the Ottawa COPD Risk Scale and the DECAF score. *ERJ Open Res* 2023;9(2):00436-2022. Doi: 10.1183/23120541.00436-2022.
17. Ahmed N, Jawad N, Jafri S, Raja W. DECAF versus CURB-65 to Foresee Mortality among Patients Presenting with an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus* 2020;12(1):e6613. Doi: 10.7759/cureus.6613.
18. Acet-Öztürk NA, Aydın-Güçlü Ö, Yıldız MN et al. Comparison of BAP65, DECAF, PEARL, and MEWS Scores in Predicting Respiratory Support Need in Hospitalized Exacerbation of Chronic Obstructive Lung Disease Patients. *Med Princ Pract* 2024;33(4):1-9. Doi: 10.1159/000538812.
19. Amado CA, Ghadban C, Manrique A et al. Monocyte distribution width (MDW) and DECAF: two simple tools to determine the prognosis of severe COPD exacerbation. *Intern Emerg Med* 2024;19(6):1567-1575. Doi: 10.1007/s11739-024-03632-5.
20. Mekanimitdee P, Morasert T, Patumanond J, Phinyo P. The MAGENTA model for individual prediction of in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation in resource-limited countries: A development study. *PLoS One* 2021;16(8):e0256866. Doi: 10.1371/journal.pone.0256866.

RECIBIDO:
20 agosto 2024
APROBADO:
24 enero 2025

EQ-5D como herramienta para evaluar calidad de vida de osteosíntesis costal

EQ-5D as a Tool to Evaluate Quality of Life of Rib Osteosynthesis

Miguel Alejandro Kees¹, Gregorio Kohan², Gonzalo Fernández Sily³,
Pedro Antonio Bollea⁴, Ivanna Giselle Chalfoun⁵, Héctor Eduardo Roldán⁶,
Juan José Anastasio⁷

Hospital Ángel C Padilla, Servicio de cirugía de tórax, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Miguel Alejandro Kees, keesalejandrom@gmail.com

Miguel Alejandro Kees
<https://orcid.org/0009-0003-9275-8424>
Gregorio Kohan
<https://orcid.org/0009-0003-4662-9891>
Gonzalo Fernandez Sily
<https://orcid.org/0009-0007-0786-0328>
Pedro Antonio Bollea
<https://orcid.org/0009-0007-6100-5971>
Ivanna Giselle Chalfoun
<https://orcid.org/0009-0008-5618-1783>
Héctor Eduardo Roldán
<https://orcid.org/0009-0006-5247-2239>
Juan José Anastasio
<https://orcid.org/0009-0005-7999-2544>

Resumen

Objetivo: Se ha demostrado que la fijación de costillas para el tórax inestable mejora el resultado hospitalario, pero se sabe poco sobre el tratamiento de las fracturas costales múltiples y el resultado a largo plazo es escaso. El objetivo de este estudio fue describir la seguridad y la calidad de vida a largo plazo después de la fijación de costillas.

Métodos: Se realizó un trabajo prospectivo que incluyó a todos los pacientes adultos con traumatismo torácico cerrado que se sometieron a fijación de costillas por tórax inestable o fracturas costales múltiples entre marzo de 2021 y marzo de 2024 en el servicio de cirugía de tórax.

Resultados: De los 140 pacientes ingresados con fracturas costales múltiples o tórax inestable, 69 (49,2%) se sometieron a fijación costal; 14 pacientes con tórax inestable (volet costal) y 55 pacientes con fractura costal múltiple con un ISS de 29 y 22, respectivamente; 71 (50,7%) pacientes quedaron en grupo de control. El EQ-5D del grupo operado fue de 0,87 en comparación con el grupo control que fue de 0,71. Tres (4,3%) pacientes tuvieron complicaciones relacionadas con el implante y a 3 (4,3%) se les extrajo la prótesis.

Conclusiones: Demostramos que la fijación de costillas es un procedimiento seguro y que los pacientes reportaron una calidad de vida a largo plazo superior en el grupo operado en comparación al control.

Palabras clave: fractura costal, osteosíntesis costal, estabilización costal, calidad de vida.

Abstract

Objective: Rib fixation for flail chest has been shown to improve in-hospital outcome, but little is known about the treatment of multiple rib fractures and long-term outcome is poor. The objective of this study was to describe the safety and long-term quality of life after rib fixation.

Methods: A prospective study was conducted that included all adult patients with blunt chest trauma who underwent rib fixation for flail chest or multiple rib fractures between March 2021 and March 2024 in the chest surgery service.

Results: Of the 140 patients admitted with multiple rib fractures or flail chest, 69 (49.2%) underwent rib fixation; 14 patients with unstable chest (rib volet) and 55 pa-

tients with multiple rib fractures with an ISS of 29 and 22, respectively; 71 (50.7%) patients remained in the control group. The EQ-5D of the operated group was 0.87 compared to the control group, which was 0.71. Three (4.3%) patients had implant-related complications and 3 (4.3%) had their prosthesis removed.

Conclusions: We demonstrated that rib fixation is a safe procedure and that patients reported a higher long-term quality of life in the operated group compared to the control.

Keywords: Rib fixation, multiple rib fractures, long-term quality, flail chest, EuroQol 5D.

Introducción

El traumatismo torácico es actualmente la segunda causa de muerte relacionada con traumatismos y las fracturas costales múltiples son frecuentes en estos pacientes.¹ Debido al impacto de las complicaciones pulmonares, el tórax inestable y las fracturas costales múltiples se asocian con una tasa de mortalidad del 10-22% con tasas crecientes por cada costilla adicional involucrada.²

El tratamiento conservador de las fracturas costales era considerado el *Gold standard* y consistía en ventilación mecánica, kinesiología pulmonar y manejo adecuado del dolor. En el siglo pasado, se describieron en la literatura muchas técnicas quirúrgicas diferentes relacionadas con la fijación de las costillas, sin llegar a ser una práctica clínica común. Sin embargo, debido a las mejoras técnicas, existe una creciente popularidad de la fijación quirúrgica de costillas cuyo objetivo es aumentar la estabilidad del tórax, disminuir la deformidad de la pared torácica y mejorar la función pulmonar.³

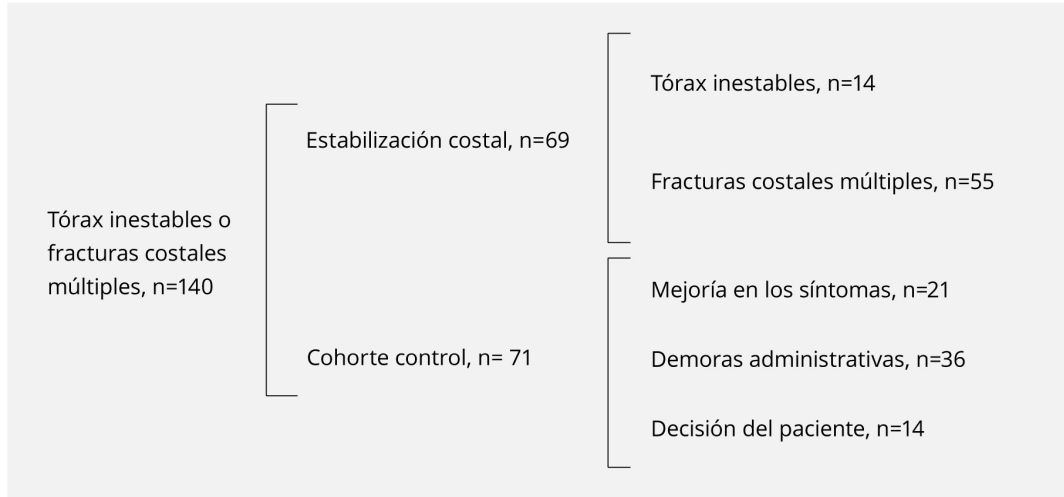
En un metaanálisis reciente, los autores recomiendan la fijación de costillas sobre el tratamiento conservador para pacientes adultos con tórax inestable para disminuir la mortalidad, acortar los días de ventilación mecánica, la duración de la estancia hospitalaria y de cuidados intensivos, y disminuir la incidencia de neumonía y la necesidad de traqueotomía.³ Aunque la fijación de costillas en pacientes con tórax inestable mostró resultados prometedores, se sabe poco sobre la fijación de las costillas en pacientes con múltiples fracturas costales sin tórax inestable. Además, solo unos pocos estudios pequeños han descrito el resultado a largo plazo y la calidad de vida después de la fijación de costillas.⁴⁻⁷ Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue describir la seguridad, la calidad de vida a largo plazo y la morbilidad relacionada con el implante después de la fijación de costillas para el tórax inestable o fracturas múltiples de costillas.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un análisis prospectivo de todos los pacientes mayores de 15 años con traumatismo de tórax con fracturas costales múltiples y tórax inestable que fueron asistidos por el grupo de cirugía torácica del Hospital Ángel C Padilla y Sanatorio 9 de Julio, en San Miguel de Tucumán desde marzo 2021 a marzo 2024. Se recogió información del preoperatorio, cirugía, postoperatorio inmediato a través de un google form y se recogieron los datos del posoperatorio alejado (aproximadamente 6 meses posteriores a la cirugía) en otro formulario a través de entrevista telefónica utilizando el instrumento EuroQol-5D, con la intención de evaluar la calidad de vida. Para este estudio, incluimos a todos los pacientes adultos con traumatismo torácico cerrado con fracturas costales múltiples (definidas como 3 o más fracturas costales consecutivas con desplazamiento pudiendo estas producir reducción volumétrica o no del hemitórax afectado) o tórax inestable (definido como 3 o más costillas consecutivas fracturadas en al menos dos lugares, presente o no signos clínicos de movimiento paradójico de la pared torácica, también conocido como volet costal). Se indicó cirugía de estabilización costal en todos los pacientes que cumplieran con los criterios antes mencionados, sin embargo, un grupo no logró operarse por demoras ad-

ministrativas del sector público o por rechazo del financiador en sector privado, por mejoría significativa en el control del dolor o por decisión del paciente, quedando este grupo como cohorte de control. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron trauma encefalocraneano grave o trauma raquimedular que evolucionara con algún grado de secuela.



Procedimiento quirúrgico y características

Todos los procedimientos fueron realizados o supervisados por cirujanos de tórax experimentados en el tratamiento quirúrgico de fracturas costales. La planificación preoperatoria del procedimiento se realizó mediante tomografía computarizada (TC) de tórax con reconstrucciones en 3D y, en los casos requeridos, se marcaron con ecografía las fracturas para diseñar la incisión más apropiada. (Figura 1).

Figura 1.

Reconstrucción 3D de tomografía axial computada que evidencia múltiples fracturas costales desplazadas; mediante este método se evalúa abordaje y estrategia de osteosíntesis

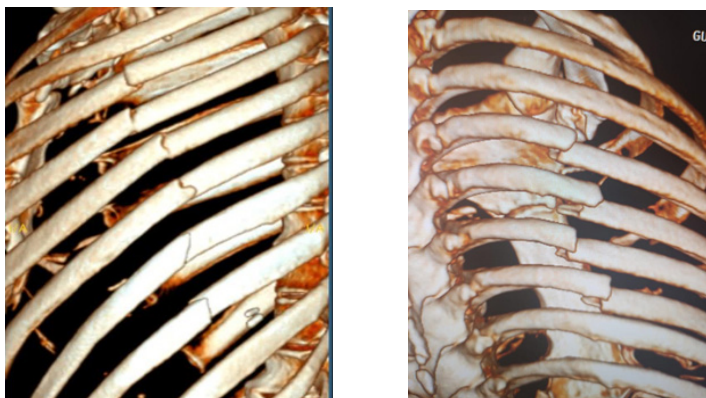


Figura 2.

Posición del paciente y abordaje de Shaw Poulson; este tipo de abordaje permite acceder a las fracturas posteriores y retroescapulares



Figura 3.

Abordaje de Shaw Poulson con sección de M. trapecio y M. romboides, en lo profundo se evidencian las improntas de las fracturas costales

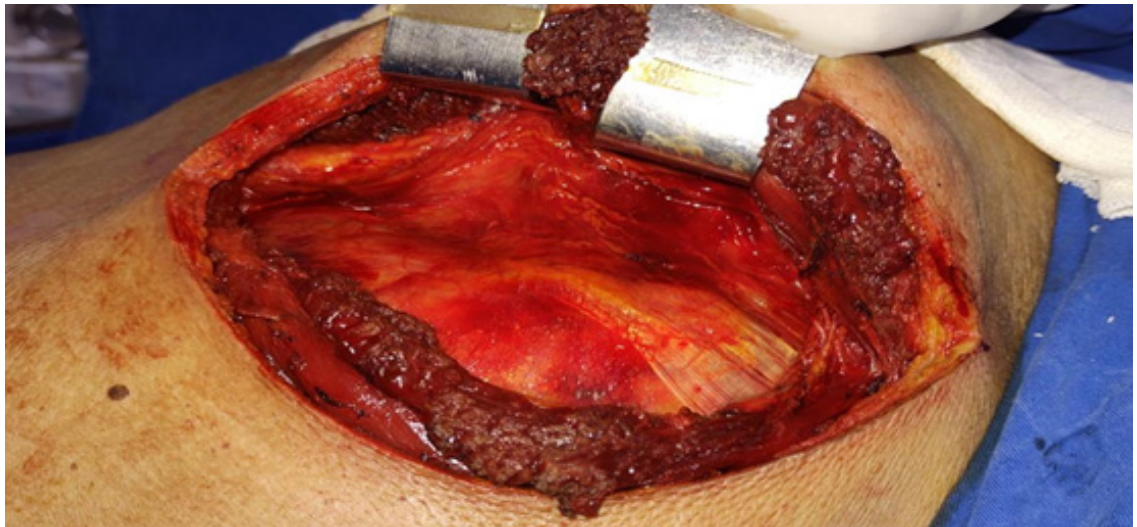


Figura 4.

Fracturas múltiples disecadas y reducidas parcialmente



Se administró profilaxis antibiótica preoperatoria por vía intravenosa a todos los pacientes. Dependiendo del sitio de las fracturas, los pacientes se colocaron en posición supina o lateral. El abordaje quirúrgico se realizó según lo descrito por Taylor.⁸ (Figuras 2, 3).

Después de la reducción, fijación con el sistema tipo Jude (clips costales asimétricos marca IDEAR o STRATOS – MedXpert). El número de costillas a estabilizar se determinó en ateneo preoperatorio en conjunto por todo el servicio, y depende de los límites anatómicos y de la posibilidad de recuperar la estabilidad de la pared torácica durante la respiración. Se colocaron drenajes tipo hemosuctor marca Surgical Supply SRL en el interplano muscular y protésico, y drenaje pleural de 18 a 24 french en aquellos pacientes con apertura pleural durante el procedimiento o en los que se realizó videotoracoscopia para el tratamiento del hemotórax retenido. (Figuras 4, 5).

Se realizó radiografía de tórax postoperatoria en todos los pacientes para documentar el resultado quirúrgico y descartar complicaciones tempranas. (Figura 6). Se insistió a los pacientes a moverse lo antes posible con la ayuda del kinesiólogo.

Figura 5.

Costillas estabilizadas con método de Judet

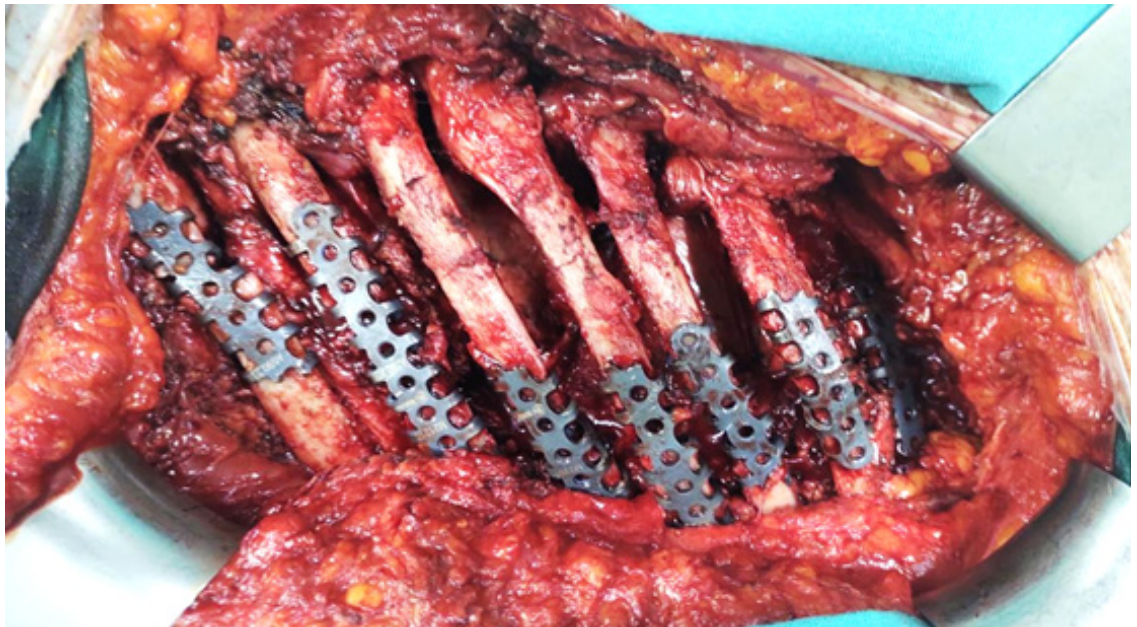
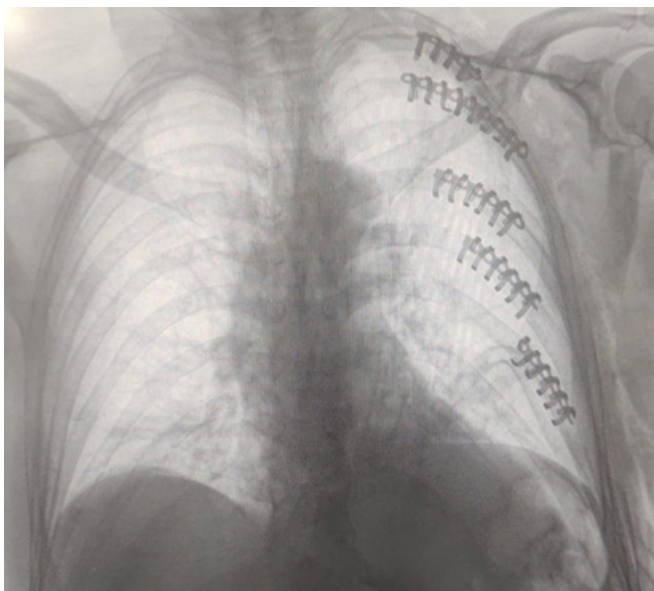


Figura 6.

Radiografía de tórax de un paciente cursando posoperatorio de osteosíntesis costal



Para el manejo del dolor perioperatorio agudo, se utilizó catéter peridural con infusión continua de bupivacaína entre 48 a 72 horas a cargo del anestesiólogo en el grupo que tenía ventilación espontánea; al grupo de pacientes que ingresó a quirófano en asistencia respiratoria mecánica (ARM) se extendió la sedación y refuerzo con fentanilo por 72 horas y luego del mismo se inició destete de ventilación mecánica.

Se registraron en forma prospectiva datos de la cirugía como tiempo hasta la cirugía, abordaje quirúrgico, número de costillas fijadas, proporción de costillas fijadas a costillas fracturadas, ubicación de la fractura, tipo de desplazamiento, escala Injury Severity Score (ISS), neuralgia previa al procedimiento, evolución de la PAFI en los pacientes graves antes del procedimiento, tiempo de internación en UCI, tiempo de Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM), tiempo de internación en sala/piso, evolución del dolor medido en escala visual analógica (EVA) previo y posterior a la fijación, realización de Cirugía Torácica Video Asistida (VATS) intraoperatoria, complicaciones del procedimiento y su resolución.

El grupo control está constituido por los pacientes que a pesar de tener indicación no fueron estabilizados. En este grupo, se evaluaron número de costillas fracturadas, ubicación de la fractura, tipo de desplazamiento, neuralgia, evolución de la PAFI en los pacientes graves, tiempo de internación en UCI, tiempo de ARM, tiempo de internación en sala/piso, tratamiento analgésico, evolución del dolor medido en escala visual analógica (EVA), complicaciones a largo plazo. El manejo del dolor agudo en estos pacientes se realizó con sedación y fentanilo en los que estaban en ARM, o solo fentanilo si el paciente estaba en UCI pero con respiración espontánea; y a los pacientes que se encontraban en sala/piso se les aplicó escala de dolor según necesidad con aines/opioides/corticoides o combinados.

Medidas de resultado a corto y largo plazo

Las medidas de resultado a corto plazo fueron la duración de la estancia hospitalaria, la estancia en UCI, la duración de la ARM, la necesidad de traqueotomía y la incidencia de complicaciones quirúrgicas después de la fijación de costillas, las cuales fueron clasificadas según la escala de Strock;⁹ solo se diferenciaron aquellas relacionadas directamente con el implante que se definió como síntomas clínicos que requirieron incisión, drenaje y antibióticos intravenosos o la extracción del mismo siguiendo un protocolo publicado.¹⁰ En el grupo control, se valoró la evolución de los pacientes y sus interurrencias (p. ej., neumonía a repetición, reducción volumétrica del hemitórax, atelectasia crónica, dolor crónico y discapacidad). La neumonía se definió como la presencia de signos clínicos (fiebre, tos, desaturación) que requerían tratamiento antibiótico, con o sin cultivos positivos; atelectasia crónica como la persistencia de componente atelectasia en imagen luego de 6 semana de evolución refractario al tratamiento con fibrobroncoscopia; dolor crónico se definió como la persistencia de dolor mayor a 7 medido por escala visual analógica (EVA) por más de 6 semanas; pérdida de volumetría del hemitórax: relación entre volúmenes de ambos hemitórax; discapacidad: aquellos pacientes que iniciaron trámite de discapacidad luego del trauma.

Las medidas de resultado a largo plazo fueron la calidad de vida y el número de extracciones de implantes debido a complicaciones. Para evaluar las medidas de resultado a largo plazo después de la fijación de costillas, se contactó a los pacientes por teléfono después de 6 meses de seguimiento. Si no se podía contactar a los pacientes, después de un mínimo de cinco intentos de llamada telefónica, se contactó a la persona de contacto del paciente para obtener detalles adicionales.

La calidad de vida se evaluó con el EQ-5D, que es un instrumento estandarizado para la medición del estado de salud genérico.¹¹ Augustovski et al.³⁵ realizaron la validación de dicho instrumento para la utilización en América Latina. El índice EQ-5D oscila entre -0,33 y 1,00, donde las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. El EQ-VAS es una medida subjetiva de la salud genérica de un paciente que va de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas representan una mejor experiencia de salud subjetiva. A los pacientes a los que se les extrajo el

implante se les preguntó por el motivo de la extracción siguiendo el algoritmo y las definiciones descritas por Hulsmans et al.¹³

Resultados

Entre marzo de 2021 y marzo de 2024, se atendieron un total de 813 pacientes que ingresaron con trauma torácico; 175 pacientes presentaban fracturas costales, de los cuales se descartaron 35 por lesiones encefalocraneales graves. Finalmente, se incluyeron para el análisis 140 pacientes de los cuales 69 pacientes (49,2%) se sometieron a una fijación de costillas: 14 con tórax inestable y 55 con múltiples fracturas costales; quedando como grupo control 71 (50,7%) pacientes. El grupo quirúrgico fue tratado con placa de osteosíntesis tipo Judet. Se obtuvo información de resultados 6 meses después de la fijación de costillas, de 60 pacientes (87%); en el grupo de control, se obtuvo seguimiento de 32 pacientes (45%).

Tabla 1.

Características basales del paciente con fijación costal por tórax inestable, fracturas costales múltiples y control.

Variable	Tórax inestable	Fracturas costales múltiples	Control
	n = 14	n = 55	n = 71
Edad, promedio	50	54	53
Masculino n (%)	12 (9)	48 (34)	65 (46)
Femenino n (%)	2 (1)	6 (4)	6 (4)
Mecanismo del trauma n (%)			
Accidente de vehículo motorizado	7 (50)	44 (80)	49 (69)
Caída desde altura/escaleras	5 (36)	7 (12)	12 (17)
Otro	2 (14)	4 (17)	10 (14)
ISS, mediana (IQR)	24 (18–34)	21 (16–29)	21 (16–32)
Nº de fracturas costales mediana (IQR)	10 (6–12)	6 (3–10)	7 (4–10)
Localización fractura costal n (%)			
Costillas 1–4	0 (0)	3 (7)	3 (4)
Costillas 5–8	10 (71)	45 (81)	62 (87)
Costillas 9–12	4 (29)	7 (12)	6 (8)

La mediana de edad de los pacientes fue de 53 años (rango 27-78) y la mayoría eran varones (n = 90, 64,2%) (Tabla 1). La mediana del ISS fue de 24 (RIC 18-34) y la mediana del número de costillas fracturadas fue de 10 (RIC 3-18). La fijación de costillas se realizó después de una mediana de 5 días (IQR 3-25) y la proporción de costillas fijadas a costillas fracturadas fue de 0,8 (Tabla 2).

Entre los pacientes estabilizados, la complicación más frecuente fue la neumonía (n = 9; 13%), seguida de derrame pleural (n = 5; 7%) y la infección relacionada con el implante (n = 5; 7%) (Tabla 3). Tres (4%) pacientes fallecieron durante el ingreso hospitalario; todos se debieron a lesiones concomitantes que no estaban relacionadas con las fracturas costales. Fue necesario retirar algunas prótesis en 3 (4%) pacientes, uno de ellos por rechazo (tenía antecedente de pémfigo), otros 2 por infección del sitio quirúrgico que evolucionaron a largo plazo a osteomielitis costal por lo que se decidió retirar la prótesis. Por otro lado, entre los pacientes de la serie cohorte control, la complicación más frecuente fue la neumonía repetitiva en 13 (18%) pacientes, con progresión en resistencia antibiótica en los gérmenes documentados, seguida de reducción volumétrica del hemitórax en 11 (15%) casos y dolor crónico en 7(10%) casos.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 28 (11–52) días y 119 (86%) pacientes requirieron ingreso en la UCI con una mediana de días de UCI de 16 (2–43) días (Tabla 4).

En promedio, a los 6 meses se obtuvo seguimiento de 87 pacientes (62%); 59 del grupo ope-

rado y 28 del grupo control reportaron un índice EQ-5D de 0,87 (IQR 0,62-1) y 0,71 (0,62-0,91) respectivamente; a su vez, en el grupo operado se evaluó por separado a aquellos pacientes con tórax inestable que presentaban un ISS mayor (ISS: 24) y a los pacientes con fracturas costales múltiples con ISS de 21, lo que dio como resultado un EQ-5D menor en el grupo de tórax inestable (EQ-5D: 0,79) en comparación con el de fracturas costales múltiples (EQ-5D: 0,89).

Tabla 2.

Características relacionadas con la cirugía.

Variable	Tórax inestable	Fracturas costales múltiples
	n = 14	n = 55
Tiempo hasta la cirugía días mediana (IQR)	5 (3-11)	5 (3-13)
Duración de la cirugía minutos, mediana (IQR)	180 (91-255)	120 (70-190)
Abordaje quirúrgico n (%)		
Anterolateral	0 (0)	12 (23)
Posterior	1 (7)	17 (32)
Posterolateral	3 (21)	24 (45)
Combinación	10 (71)	0 (0)
N.º de costillas fijadas mediana (IQR)	8 (6-16)	6 (3-11)
N.º de costillas fijadas/total de costillas fracturadas	0,8	0,7

Tabla 3.

Complicaciones intrahospitalarias después de la fijación de costillas.

Complicaciones intrahospitalarias	Tórax inestable n (%)	Fracturas costales múltiples n (%)	Cohorte control n (%)
	n = 14	n = 55	n =71
Neumonía	4 (28)	5 (9)	13 (18)
Derrame pleural	2 (14)	3 (6)	7 (10)
Infección relacionada con el implante	2 (14)	3 (6)	-
Hemotórax	1 (7)	2 (4)	9 (13)
Neumotórax	0	1 (2)	-
Reducción volumétrica	0	1 (2)	11 (15)
Infección en la herida	2 (14)	2 (4)	-
Dolor crónico	1 (7)	0 (0)	7 (10)
Hematoma	0	1 (2)	-
Mortalidad intrahospitalaria	2(14)	1 (2)	5 (7)

Tabla 4.

Medidas de resultado después de la fijación de costillas para tórax inestable, fracturas costales múltiples y cohorte de control.

Medidas de resultado a corto plazo	Tórax inestable	Fracturas costales múltiples	Cohorte control
	n = 14	n = 55	n = 71
Estancia hospitalaria días, mediana (IQR)	29 (11-36)	18 (10-28)	38 (24-52)
Ingreso en UCI n (%)	14 (100)	44 (77)	61 (86)
Días de UCI, mediana (IQR)	15 (10-27)	8 (2-16)	26 (18-43)
Pacientes con ARM n (%)	14 (100)	23 (40)	36 (51)
Días de ARM, mediana (IQR)	11 (7-18)	7 (4-12)	16 (12-23)
Traqueotomía n (%)	4 (28)	2 (3)	16 (22)

Tabla 5.

Evaluación de calidad de vida por EQ-5D según grupos

		Estabilización costal		Cohorte control n= 28 ***
		Tórax inestable n= 12 *	Fracturas costales múltiples n= 47**	
<i>Movilidad</i>	No tengo problemas para caminar	10	45	20
	Tengo algunos problemas para caminar	2	2	5
	Tengo que estar en cama	0	0	3
<i>Cuidado personal</i>	No tengo problemas con el cuidado personal	9	42	16
	Tengo algunos problemas para levantarme o vestirme	3	5	9
	Soy incapaz de levantarme o vestirme	0	0	3
<i>Actividades cotidianas</i>	No tengo problemas para realizar actividades cotidianas	4	33	15
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	6	12	8
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	2	2	5
<i>Dolor / malestar</i>	No tengo dolor /malestar	5	40	16
	Tengo moderado dolor o malestar	5	7	8
	Tengo mucho dolor o malestar	2	0	4
<i>Ansiedad o depresión</i>	No estoy ansioso ni deprimido	7	40	13
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	4	6	11
	Estoy ansioso o deprimido	1	1	5

Medidas de resultado a largo plazo		
	Estabilización costal	Cohorte control
EQ-5D promedio	0,87	0,71
EQ EVA mediana (IQR)	75 (63–85)	70 (55–80)
Irritación relacionada con el implante n (%)	13 (22)	
Implante retirado n (%)	3 (4)	
Experimentar irritación, pero no es necesario retirar el implante	9 (13)	

*2 óbito

** 1 óbito y 7 pacientes no contestaron al seguimiento

*** 5 óbitos y 38 pacientes no contestaron al seguimiento

Discusión

En este estudio, se evaluó en los pacientes ingresados en dos centros, público y privado, la calidad de vida después de la estabilización costal por fracturas costales múltiples o tórax inestable con una mediana de seguimiento de 6 meses. Para un mejor análisis se decidió estratificar a los pacientes en 3 grupos: 1- fracturas costales múltiples; 2- tórax inestable (volet costal) y 3- cohorte control: pacientes con criterio de estabilización que no fueron operados por diferentes motivos. También se realizó un análisis teniendo en cuenta el ISS del paciente en el momento del ingreso, coincidentemente los pacientes con tórax inestable tenían un ISS > de 24 considerado como trauma severo con todo lo que ello implica en cuanto a lesiones asociadas, morbimortalidad y probabilidad de secuelas posteriores. Esta diferenciación de grupos nos permitió evaluar la calidad de vida comparativa en grupos diferentes en cuanto a morbilidad, mortalidad y secuelas.

A nuestro entender, el primer punto de discusión de un trabajo que evalúa el seguimiento a largo plazo es justamente la duración de dicho seguimiento y en qué porcentaje de pacientes se logra. En nuestro estudio, se logró un seguimiento a 6 meses de 87 pacientes que representan el 62%. Esta tasa de seguimiento es comparativa con Hoeymans et al.,²⁰ que reportaron una tasa del 50%, así como también la informaron Wad MS et al.,²¹ con una tasa del 66%; estos patrones de seguimiento se repiten a lo largo de la bibliografía. En este trabajo, se evaluó una población mixta (público-privada) con diferentes niveles socioeconómicos, el bajo nivel socioeconómico influyó negativamente en el proceso de seguimiento; coincidentemente, este grupo es quien conforma en mayor parte el grupo de control, este constituye un sesgo poblacional del grupo operado (tórax inestable: 14; fracturas costales múltiples: 55) con un total de 69 pacientes, en los cuales se logró un seguimiento de 59 pacientes con una tasa de seguimiento de 85%; a diferencia del grupo control constituido por 71 pacientes, pero sólo 28 (39%) contestaron al llamado telefónico, el resto de los pacientes se negaron a contestar la encuesta o simplemente rechazaban cualquier intento de contacto.

Los resultados deben interpretarse a la luz de varias limitaciones. En primer lugar, el EQ-5D es un cuestionario subjetivo y evalúa la salud general y no específicamente los problemas relacionados con el tórax, el EuroQol-5D (EQ-5D) se diseñó como un cuestionario sencillo que pudiera ser administrado en condiciones muy variadas de medición —por correo, autoadministrado o por entrevista— para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS); este es un instrumento genérico de medición que se usa a nivel mundial para evaluar la CVRS desde hace 20 años por lo que está validado y traducido en muchos idiomas, entre ellos el español.³⁵ La gran mayoría de los pacientes descritos en esta cohorte eran pacientes politraumatizados; por lo tanto, las lesiones concomitantes y las comorbilidades podrían haber influido en el resultado. En segundo lugar, si bien nuestro estudio es de naturaleza prospectiva, este estudio podría estar sujeto a pérdida de datos y subnotificación de complicaciones puesto que el seguimiento de los pacientes que provienen de otras provincias fue dificultoso y esporádico. En tercer lugar, el

seguimiento difirió por paciente y osciló entre 5 meses y 1,2 años. En cuarto lugar, la fijación de las costillas se realizó en los primeros años a través de incisiones grandes tipo toracotomía amplias; sin embargo, durante la evolución, el abordaje gradualmente cambió a un enfoque mínimamente invasivo. No obstante, no hubo correlación entre el año de la cirugía y las variables de resultados a largo plazo.

La calidad de vida en nuestro estudio calcula un índice EQ-5D de 0,85 para el grupo operado (0,89 para el grupo de fracturas costales múltiples y 0,79 para el grupo de tórax inestable) y 0,71 para el grupo control, lo cual es comparable al índice de la población de referencia holandesa de 0,87 Hoeymans et al.,²⁰ y de Peek et al.,³⁰ que informaron EQ-5D con un índice medio de 0,80, y se compara con estudios que describieron diferentes cohortes de politraumatismos, estos resultados fueron buenos.²¹⁻²⁴ La diferencia en la calidad de vida entre los pacientes con tórax inestable y los pacientes con múltiples fracturas costales es de 0,10 puntos, considerada una diferencia significativa, pero ambos índices se encontraban dentro del rango de la diferencia mínima clínicamente importante para el EQ-5D.^{25,26,32} Esto podría correlacionarse con el ISS de los pacientes con tórax inestable en comparación con los pacientes con múltiples fracturas costales. En esta cohorte, los pacientes con tórax inestable tenían puntajes mayores a 24 de gravedad de la lesión, esto conlleva lesiones asociadas y morbilidad diferencial, lo que podría explicar esta diferencia en EQ-5D. Es posible que la evaluación al año podría mejorar el puntaje de EQ-5D, entendiendo que a mayor tiempo de recuperación, es mayor la adaptación del paciente a las secuelas del trauma, tal como lo informaron Caragounis et al., quienes presentaron resultados comparables después de 1 año de seguimiento de 45 pacientes con fijación de costillas por tórax inestable y múltiples fracturas de costillas con un índice EQ-5D de 0,93.²⁷ Resultados similares fueron reportados por Mayberry et al.,⁴ en una cohorte de 15 pacientes después de la fijación de costillas. Sin embargo, Hoepelman et al.³¹ reportaron una serie donde la mayoría eran pacientes con politrauma con una ISS media de $26,4 \pm 11,9$, con evaluación de calidad de vida medida utilizando la puntuación EQ-5D mediana de 0,71 (0,58–0,80) después de 6 semanas y 0,78 (0,57–0,90) después de un año. Nosotros entendemos que para evaluar calidad de vida a largo plazo la diferenciación de los grupos de pacientes se tiene que realizar en base al ISS y al tratamiento alcanzado, pero es el ISS el factor independiente más importante en el impacto de la calidad de vida, así como lo informaron Campbell et al.,⁶ sobre la calidad de vida de 20 pacientes más de 1 año después de la fijación de costillas y mostraron una calidad de vida más baja en comparación con la población de referencia, posiblemente debido a las puntuaciones ISS más altas en esta cohorte de pacientes.

En el análisis comparativo del EQ-5D entre el grupo operado (EQ-5D = 0,87) y el grupo control (EQ-5D = 0,71), se demuestra una calidad de vida superior en el grupo operado, con ISS de ingreso con rango de 16 a 34 determinando un rango variable, que dificulta su análisis. Por lo antes dicho, se decidió realizar un análisis comparativo entre el grupo control y el de fracturas costales múltiples ya que ambos grupos comparten valores similares de ISS [21(16-29)], logrando comparar poblaciones con grado de trauma similar, introduciendo la variable de la cirugía (estabilización costal) y evaluando el impacto en su calidad de vida posterior. En el análisis de estos datos, observamos un resultado de EQ-5D de 0,89 para el grupo de fracturas costales múltiples y de 0,71 para el grupo control; esto evidencia una calidad de vida reportada a los 6 meses del trauma superior en 0,18 puntos de EQ-5D para el grupo que fue estabilizado, y esta diferencia podría aumentar si evaluamos a 1 año, tal como lo reportaron Caragounis et al.,²⁷ quienes informaron un aumento de 0,78 a 0,93 en un año.

Otro de los indicadores utilizados a largo plazo fue la complicación/irritación relacionada al implante y la necesidad de extracción del mismo. La extracción de implantes después de la fijación de costillas es un procedimiento desafiante y lento. Debido al sistema angular estable y al titanio blando, nos encontramos con varios problemas técnicos durante la extracción del implante que en algunos casos terminó con la extracción en conjunto con el segmento costal fijado. En nuestra experiencia, en los pacientes que requirieron la extracción del implante, esta se

realizó entre 4 y 6 meses después de la estabilización, y la presencia del mismo implante había generado un proceso fibrótico que realizó la contención de la pared torácica posterior a la extracción.

En nuestro estudio, la irritación relacionada con el implante se reportó en 13 pacientes, pero solo fue necesario extraer el material en 3 (4%), el resto de los pacientes presentaron buena evolución con tratamiento médico. Dos casos, durante la internación, evolucionaron con infección del sitio quirúrgico con progresión a infección del material protésico, que fue tratada inicialmente con antibiótico, pero progresó a osteomielitis costal por lo que se retiró el implante con el segmento costal; el otro caso corresponde a un paciente con diagnóstico previo de pénfigo en tratamiento con altas dosis de corticoides, quien expulsó el material protésico y un fragmento costal por la herida de forma espontánea. Peek et al.,³⁰ en una revisión de 48 estudios con un total de 1.952 pacientes, informaron un riesgo general de complicaciones relacionadas con la cirugía y los implantes de un 10,3%. En esta cohorte, se demostró una tasa de mortalidad del grupo operado del 4,3% y del 7% en los pacientes del grupo control, no se logró establecer relación directa de la mortalidad con el procedimiento ya que todos los pacientes presentaban lesiones asociadas. Sawyer et al.,³³ en un metaanálisis con 27 estudios (n=8818), mostraron una tasa de mortalidad que benefició al grupo quirúrgico (OR: 0,63 (0,44, 0,03); p ≤0,04; I²= 16%). La complicación más frecuente fue la neumonía en el 13% de los pacientes operados y el 18% en el grupo control, y es comparable con la literatura existente. Peek et al.³⁰ detectaron complicaciones pulmonares en el 30,9% de los pacientes y una mortalidad general del 2,9%, de los cuales un tercio parecía ser el resultado de las lesiones torácicas y ninguna estuvo directamente relacionada con el procedimiento quirúrgico. La tasa de infección relacionada con el implante fue del 7% en nuestra cohorte y fue similar a la tasa de infección informada por Pieracci et al.¹⁶ en una cohorte similar.

Conclusión

La fijación quirúrgica puede considerarse como un procedimiento seguro con un riesgo de complicaciones considerablemente bajo y resultados satisfactorios a largo plazo, con complicaciones relacionadas con la cirugía y el implante entre el 4 y 10% de los pacientes.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: AK: administración del proyecto, análisis formal, conceptualización, curaduría de datos, escritura, borrador original, revisión y edición, redacción, investigación, metodología, recursos, validación, visualización. GK: análisis formal, software. PB: conceptualización, visualización. GFS, IC: curaduría de datos. JA: administración del proyecto, software, supervisión, visualización.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Vana PG, Neubauer DC, Luchette FA. Contemporary management of flail chest. *Am Surg* 2014;80:527-535. Doi: 10.1177/000313481408000613.
2. Bulger EM, Arneson MA, Mock CN, Jurkovich GJ. Rib fractures in the elderly. *J Trauma* 2000;48:1040-1047. Doi: 10.1097/00005373-200006000-00007.
3. Kasotakis G, Hasenboehler EA, Streib EW et al. Operative fixation of rib fractures after blunt trauma: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:618-626. Doi: 10.1097/TA.0000000000001350.
4. Mayberry JC, Kroeker AD, Ham LB, Mullins RJ, Trunkey DD. Long-term morbidity, pain, and disability after repair of severe chest wall injuries. *Am Surg* 2009;75:389-394.
5. Majercik S, Cannon Q, Granger SR et al. Long-term patient outcomes after surgical stabilization of rib fractures. *Am J Surg* 2014;208:88-92. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.051.

6. Campbell N, Conaglen P, Martin K, Antippa P. Surgical stabilization of rib fractures using Inion OTPS wraps—techniques and quality of life follow-up. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2009;67:596–601. Doi: 10.1097/TA.0b013e3181ad8cb7.
7. Bille A, Okiror L, Campbell A et al. Evaluation of long-term results and quality of life in patients who underwent rib fixation with titanium devices after trauma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61:345–349. Doi: 10.1007/s11748-013-0218-4.
8. Taylor BC, French BG, Fowler TT. Surgical approaches for rib fracture fixation. *J Orthop Trauma* 2013;27:e168–e173. Doi: 10.1097/BOT.0b013e318283fa2d.
9. Damaskos C, Garpis N, Psilopatis I, Dimitroulis D. Natural Ending or Surgical Complication: Is It the Time to Reconsider the Clavien-Dindo Classification System? *Maedica (Bucur)* 2022;17(4):939-947. Doi: 10.26574/maedica.2022.17.4.939.
10. Hellebrekers P, Leenen LPH, Hoekstra M, Hietbrink F. Effect of a standardized treatment regime for infection after osteosynthesis. *J Orthop Surg Res* 2017;12:1–11. Doi: 10.1186/s13018-017-0535-x.
11. Herdman M, Gudex C, Lloyd A et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727–1736. Doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.
12. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93:580–586. Doi: 10.1378/chest.93.3.580.
13. Hulsmans MHJ, van Heijl M, Frima H et al. Predicting suitability of intramedullary fixation for displaced midshaft clavicle fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017. Doi: 10.1007/s00068-017-0848-9.
14. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the Lasso. *J R Stat Soc Ser B (Methodological)* 1996;58(1):267-288.
15. van Wessem KJP, Leenen LPH. Reduction in mortality rates of postinjury multiple organ dysfunction syndrome. *Shock* 2018;49:33–38. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000938.
16. Pieracci FM, Lin Y, Rodil M et al. A prospective, controlled clinical evaluation of surgical stabilization of severe rib fractures. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:187–194. Doi: 10.1097/TA.0000000000000925.
17. Tanaka H, Yukioka T, Yamaguti Y et al. Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? A prospective randomized study of management of severe flail chest patients. *J Trauma* 2002;52:727–732. Doi: 10.1097/00005373-200204000-00020.
18. Granetzny A, Abd El-Aal M, Emam E, Shalaby A, Boseila A. Surgical versus conservative treatment of flail chest. Evaluation of the pulmonary status. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:583–587. Doi: 10.1510/icvts.2005.111807.
19. Marasco SF, Davies AR, Cooper J et al. Prospective randomized controlled trial of operative rib fixation in traumatic flail chest. *J Am Coll Surg* 2013;216:924–932. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.024.
20. Hoeymans N, Van Lindert H, Westert GP. The health status of the Dutch population as assessed by the EQ-6D. *Qual Life Res* 2005;14:655–663. Doi: 10.1007/s11136-004-1214-z.
21. Wad MS, Laursen T, Fruergaard S, Morgen SS, Dahl B. Survival and health related quality of life after severe trauma—a 15 years follow up study. *Injury* 2018;49(2):191-194. Doi: 10.1016/j.injury.2017.10.001.
22. Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H. Quality of life 2–7 years after major trauma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:195–201. Doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01533.x.
23. Gross T, Schüepf M, Attenberger C, Pargger H, Amsler F. Outcome in polytraumatized patients with and without brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:1163–1174. Doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02724.x.
24. Gunning A, van Heijl M, van Wessem K, Leenen L. The association of patient and trauma characteristics with the health-related quality of life in a Dutch trauma population. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;25:1–8. Doi: 10.1186/s13049-017-0375-z.
25. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005;14:1523–1532. Doi: 10.1007/s11136-004-7713-0.
26. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;87:330–337. Doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01665.x.
27. Caragounis E-C, Fagevik Olsen M, Pazoooki D, Granhed H. Surgical treatment of multiple rib fractures and flail chest in trauma: a one-year follow-up study. *World J Emerg Surg WJES* 2016;11:27. Doi: 10.1186/s13017-016-0085-2.
28. Farquhar J, Almahrabi Y, Slobogean G et al. No benefit to surgical fixation of flail chest injuries compared with modern comprehensive management: results of a retrospective cohort study. *Can J Surg J Can Chirurgie* 2016;59:299–303. Doi: 10.1503/cjs.000515.
29. Pieracci FM, Coleman J, Ali-Osman F et al. A multicenter evaluation of the optimal timing of surgical stabilization of rib fractures. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84:1–10. Doi: 10.1097/TA.0000000000001729.
30. Peek J, Beks RB, Hietbrink F et al. Complications and outcome after rib fracture fixation: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;89(2):411-418. Doi: 10.1097/TA.0000000000002716.
31. Hoepelman RJ, Minervini F, Beeres FJP et al; NEXT study group. Quality of life and clinical outcomes of operatively treated patients with flail chest injuries: A multicentre prospective cohort study. *Front Surg* 2023;10:1156489. Doi:10.3389/fsurg.2023.1156489.
32. Nilsson J, Caragounis EC. Long-term outcome after surgical management of symptomatic non-union rib fractures 2024;55(3):111297. Doi: 10.1016/j.injury.2023.111297.
33. Sawyer E, Wullschlegler M, Muller N, Muller M. Surgical Rib Fixation of Multiple Rib Fractures and Flail Chest: A Systematic Review and Metanalysis. *J Surge Res* 2022;276:221-234. Doi: 10.1016/j.jss.2022.02.055.
34. Uchida K, Miyashita M, Kaga S et al. Long-term outcomes of surgical rib fixation in patients with flail chest and multiple rib fractures. *Trauma Surg Acute Care Open* 2020;5(1):e000546. Doi: 10.1136/tsaco-2020-000546.
35. Augustovski F, Rey-Ares L, Irazola V et al. An EQ-5D-5L value set based on Uruguayan population preferences. *Qual Life Res* 2016;25(2):323-333. Doi: 10.1007/s11136-015-1086-4.

RECIBIDO:
26 agosto 2024
APROBADO:
17 enero 2025

Factores asociados con el cierre exitoso de la fístula broncopleurales posneumonectomía en pacientes con empiema en un hospital de Lima, Perú

Factors Associated with Successful Closure of Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula in Patients with Empyema in a Hospital in Lima, Peru

Ricardo Taipe Mallqui
<https://orcid.org/0000-0002-5989-493X>
Fernando Valdivia Mamani
<https://orcid.org/0000-0002-3032-4466>
José Palacios León
<https://orcid.org/0000-0002-3215-4130>
Luz Rosadio Portilla
<https://orcid.org/0000-0002-7629-5242>

Ricardo Taipe Mallqui^{1,2}, Fernando Valdivia Mamani¹, José Palacios León¹, Luz Rosadio Portilla¹

1. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Cirugía de Tórax, Lima, Perú
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

AUTOR CORRESPONSAL:

Ricardo Luis Taipe Mallqui, ricardoluis222@gmail.com

Resumen

Objetivo: Evaluar los factores asociados al cierre de la fístula broncopleurales postneumonectomía en pacientes con empiema.

Métodos: Estudio observacional analítico en el que se identificaron 28 historias clínicas de pacientes sometidos a manejo quirúrgico de fístula broncopleurales (FBP) posneumonectomía.

Resultados: La edad media fue 43 años \pm 12, el sexo masculino fue el más frecuente (85,7%). La asociación de la FBP derecha y el fracaso en el cierre de la FBP posneumonectomía mostró un χ^2 de 6,25 ($p= 0,01$); y en cuanto a la asociación de la longitud del muñón bronquial mayor o igual a 1,5 cm y el éxito en el cierre de la FBP, se obtuvo un χ^2 de 9,17 ($p= 0,002$).

Conclusiones: El tipo de manejo quirúrgico, la longitud del muñón bronquial y la localización izquierda de la FBP fueron factores asociados con el cierre exitoso de la FBP posneumonectomía en este estudio.

Palabras clave: fístula broncopleurales, empiema posneumonectomía, esternotomía.

Abstract

Objective: To evaluate the factors associated with the closure of the postpneumonectomy bronchopleural fistula in patients with empyema.

Methods: Analytical observational study in which 28 medical records of patients undergoing surgical management of post-pneumonectomy bronchopleural fistula (BPF) were evaluated.

Results: The mean age was 43 years \pm 12, the male sex was the most frequent (85.7%). The association of the right BPF and failure to close showed a χ^2 of 6.25 ($p= 0.01$); and regarding the association of the length of the bronchial stump greater than or equal to 1.5 cm and the success in closing the BPF, a χ^2 of 9.17 was obtained ($p= 0.002$).

Conclusions: The type of surgical management, the length of the bronchial stump and

the left location of the BPF were factors associated with successful closure of the post-pneumonectomy BPF in this study.

Keywords: bronchopleural fistula, postpneumonectomy empyema, partial cervicosternotomy.

Introducción

La fístula broncopleuraleal (FBP) es una comunicación patológica entre el bronquio principal, lobular o segmentario, y el espacio pleural. Tiene una alta morbilidad y mortalidad, particularmente en pacientes sometidos a resección pulmonar, ya que su incidencia oscila entre el 4,5% y el 20% tras neumonectomía y entre el 0,5% y el 1% tras lobectomía y resección sublobar, respectivamente. Entre los principales factores de riesgo asociados a la FBP en el postoperatorio tenemos neumonectomía derecha, bajo estado nutricional, edad mayor a 60 años y ventilación mecánica postoperatoria prolongada.¹⁻³ La FBP temprana (menos de 14 días después de la resección pulmonar) es la más común y su tratamiento es distinto a la FBP tardía. No obstante, en ambos casos, la mayoría de los pacientes requieren de algún tipo de intervención quirúrgica o broncofibroscópica ya que no suele cerrarse de forma espontánea. La FBP tardía (más de 14 días) a menudo se presenta con síntomas y signos de empiema que incluyen fiebre, disnea y tos con esputo purulento. Nuestro estudio se centra en la FBP tardía, también llamada fístula del muñón bronquial posneumonectomía, y se considera técnicamente más difícil de reparar a través de cirugía debido a la disminución de la calidad del tejido, el desarrollo de un tracto fistuloso maduro y la contaminación y cicatrización pleural.^{4,5}

Así mismo, la literatura actual carece de un estándar de oro para el tratamiento de esta patología por lo que se han descrito varias técnicas quirúrgicas para tratar la FBP tardía, como el abordaje transtorácico, transesternal-transpericárdico o transcervical; sin embargo, estos procedimientos tienen una alta morbilidad y mortalidad.^{6,7} Por otro lado, en pacientes seleccionados se pueden realizar abordajes mínimamente invasivos a través del mediastino para cerrar la fístula del muñón bronquial postneumonectomía, especialmente cuando la fístula se origina en el bronquio principal izquierdo o en el muñón bronquial de longitud (mayor a 1,5 cm).⁸⁻¹¹ En pacientes que no pueden tolerar la revisión del muñón bronquial o si la reparación temprana falla, se debe considerar la toracostomía abierta o ventana pleural (OWT) para manejo del empiema, como el procedimiento de Clagett. En ese sentido, el objetivo de este estudio fue evaluar los factores asociados al cierre exitoso de la FBP posneumonectomía en pacientes con empiema pleural de un hospital de referencia.

Metodología

Estudio observacional analítico en el que se extrajeron datos de 28 historias clínicas de pacientes sometidos a manejo quirúrgico de la FBP posneumonectomía en el periodo 2000 al 2020 en el Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. Se realizó un muestreo por conveniencia y se elaboró una ficha de recolección de datos como instrumento de investigación.

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes masculinos o femeninos mayores de 18 años que hayan sido diagnosticados con fístula broncopleuraleal posneumonectomía con empiema pleural y que hayan sido sometidos a algún tipo de manejo quirúrgico: cierre por toracotomía, esternotomía-pericardiectomía, cérvico-esternotomía parcial y ventana pleural.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes con fístula broncopleuraleal post lobectomía o segmentectomía.
- Historias clínicas de pacientes con fístula broncopleuraleal por causas traumáticas.

- Historias clínicas de pacientes cuya información o datos necesarios para el estudio no estén debidamente registrados o muestren datos incompletos.

Variables de estudio

- 1) **Variables independientes:** factores sociodemográficos, características clínicas preoperatorias, características anatómicas del FBP (longitud y localización de la FBP): respecto a la medición de la longitud del muñón bronquial, se realizó con base en los informes de broncofibroscopía flexible (que se hicieron en todos los pacientes con diagnóstico de FBP), así como los informes radiológicos y mediciones por tomografía de tórax, los primeros 10 años a través de placas impresas y en los últimos 10 años de forma digital. Respecto a la variable, tipo de manejo quirúrgico para intentar el cierre de la FBP: cérvico- esternotomía parcial, esternotomía-pericardiectomía, toracotomía y ventana pleural. A continuación, se describe la técnica quirúrgica empleada por nuestro servicio de cirugía de tórax para intentar cierre exitoso de la FBP a través de los abordajes descritos:

Cérvico- esternotomía parcial: se realiza una incisión en "L" que inicia a nivel del cartílago cricoides hasta el manubrio esternal, este último se corta 2 a 3 cm con un esternótomo. Luego, se realiza una disección siguiendo la línea media hasta la cara anterior de la tráquea cervical y posteriormente con disección roma se separa la grasa y el mediastino anterior de la tráquea torácica. Se utiliza una barra maleable para retraer el mediastino anterior, luz de campo estéril para mayor iluminación y Finochietto pediátrico para separar el manubrio esternal parcialmente escindido y continuar con la disección de la unión traqueobronquial izquierda. Se coloca lazo con cinta umbilical a través del bronquio principal izquierdo para dirigir la endograpadora automática con carga verde de 45mm, no se realizó refuerzo del muñón con colgajos musculares. Se utilizó para FBP posneumonectomía izquierda.

Esternotomía- pericardiectomía: se realiza una esternotomía media total y se disecciona a través de la grasa mediastinal hasta el pericardio.¹² Se realiza la apertura del pericardio para posteriormente separar la arteria pulmonar de la aorta ascendente y así visualizar la tráquea y la unión traqueobronquial derecha. Luego se realiza disección roma y se entrelaza el bronquio principal derecho para dirigir la endograpadora automática con carga verde de 45mm. Al final se realiza un corte del muñón bronquial para separarlo de línea de sutura. No se utilizó refuerzo del muñón con colgajo muscular a través de este abordaje.

Toracotomía: a través de la toracotomía previa se reingresa a la cavidad pleural cuando la FBP postneumonectomía tiene menos de 4 semanas de evolución, se identifica la fuga aérea y se disecciona el muñón bronquial para tener espacio suficiente para colocar una grapadora automática con carga verde de 45mm y posteriormente realizar un colgajo de músculo intercostal que cubra la zona de sutura.

Ventana pleural: se realiza una toracostomía abierta siguiendo la técnica descrita por Claggett;¹³ es decir, una incisión en el tórax con resección de 2 o más segmentos costales que permitan la comunicación del espacio pleural con el exterior y de esa forma realizar un mejor lavado de la cavidad y manejo del empiema. No se realizó disección del muñón y esta fue la técnica que se empleó en los primeros 10 años de este periodo para tratar FBP postneumonectomía, sobre todo en pacientes que no eran candidatos a un abordaje mediastinal o torácico.

- 2) **Variable dependiente:** cierre exitoso de la FBP posneumonectomía, el cual se evaluó con broncofibroscopía y tomografía de tórax de control en el periodo de 1 a 12 meses posteriores a la cirugía.

El análisis estadístico se realizó según el tipo de variable. Las variables categóricas se presentaron con frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas se presentaron con medidas de tendencia central como media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico (RIC) [percentil 5, percentil 75]. Además, se evaluó la distribución de la muestra y clasificación de las variables. Para el análisis univariado, se elaboraron tablas de contingencia. En cuanto al análisis

bivariado y prueba de hipótesis, se utilizó la prueba Chi-cuadrado y exacta de Fisher para las variables categóricas. Asimismo, para las variables numéricas, se utilizó prueba T de student. Para el procesamiento de los datos se utilizó el software estadístico STATA BE 17. Todas las pruebas estadísticas se aplicaron utilizando un nivel de significancia de 0,05.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, que cumple con la Declaración de Helsinki. Se renunció al consentimiento informado del paciente debido a la naturaleza retrospectiva del estudio. Este estudio observacional cumple con los puntos de las directrices STROBE.¹⁴

Resultados

Respecto a los resultados, la edad promedio fue de 43,9 años y el grupo etario más frecuente (67,86%) que presentó FBP posneumonectomía fue el de 25 a 49 años. El 85,7% fue de sexo masculino y la patología pulmonar más frecuente previa a la neumonectomía fue la secuela de tuberculosis (60,7%), seguida de la hidatidosis pulmonar (28,5%). Asimismo, en el 92,8% se realizó neumonectomía complementaria por FBP poslobectomía pulmonar previa; además, el 60,7% presentó un nivel de albúmina sérica previo a la cirugía inferior a 3,5 g/dL. El 53,6% de los pacientes recibió tratamiento con toracostomía abierta y el 17,8% se sometió a cierre de la FBP mediante cérvico- esternotomía parcial.

Tabla 1.

Descripción de los pacientes sometidos a manejo quirúrgico de la fístula broncopleurales posneumonectomía en el Hospital Guillermo Almenara en el período 2000-2020.

Características	n (%)
Edad (n = 28) *	43,9 ± 12,7
18-24 años	1 (3,57)
25-50	18 (64,29)
50-64	8 (28,57)
Más 65	1 (3,57)
Sexo (n = 28)	
Femenino	4 (14,29)
Masculino	24 (85,71)
Manejo quirúrgico (n = 28)	
Cérvico- esternotomía parcial	5 (17,86)
Esternotomía	3 (10,71)
Toracotomía	5 (17,86)
Ventana pleural	15 (53,57)
Patología	
Tuberculosis	3 (10,71)
Secuela de tuberculosis	17 (60,71)
Hidatidosis	8 (28,57)
Nivel de albúmina (n = 28)	
≥ 3,5 g/dL	11 (39,29)
< 3,5 g/dL	17 (60,71)
Antecedente quirúrgico (n = 28)	
Neumonectomía	2 (7,14)
Neumonectomía complementaria	26 (92,86)
Localización de FBP (n = 28)	
Derecho	17 (60,71)
Izquierdo	11 (39,29)
Longitud muñón bronquial (n = 28) **	1,3 (1-2)
≥ 1,5cm	9 (32,14)
< 1,5cm	19 (67,86)
Muerte en postoperatorio (n = 28)	
Sí	6 (21,43)
No	22 (78,57)

* Media ± DE ** Mediana ± RIC

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la localización del FBP, el 60,7% comprometió el bronquio principal derecho. La longitud del muñón bronquial fue menor a 1,5 cm en el 67,8% de los casos. El número de defunciones en el periodo 2000 a 2020 fue de 6 pacientes de un total de 28 casos; entre las principales causas, 5 estuvieron relacionadas con complicaciones infecciosas de la FBP y un caso presentó infarto agudo de miocardio. (Tabla 1).

Es importante mencionar que en los casos en que se optó por el cierre de la fístula del muñón bronquial posneumectomía a través de un abordaje mediastinal o torácico, se realizó ventana pleural previo al procedimiento para manejo del empiema.

Además, cuando se realizó el análisis bivariado, se encontraron los siguientes hallazgos: la ubicación izquierda de la fístula del muñón bronquial posneumectomía se asoció con el cierre exitoso de la FBP ($p= 0,01$). Asimismo, la longitud del muñón bronquial mayor o igual a 1,5 cm se asoció con el cierre exitoso de la FBP ($p= 0,002$). El tipo de manejo quirúrgico se asoció con el cierre exitoso de la FBP posneumectomía ($p< 0,001$). Las variables sexo, edad, patología pulmonar previa y nivel de albúmina sérica preoperatorio no se asociaron con el cierre de la FBP posneumectomía. (Tabla 2).

Tabla 2.

Análisis bivariado en pacientes sometidos a manejo quirúrgico de FBP en el Hospital Guillermo Almenara en el periodo 2000-2020.

Característica	Cierre FBP		p-valor
	Sí	No	
	n (%)	n (%)	
Edad (años) *	43 (28,50)	44 (28,55)	0,83
Sexo **			0,85
Mujer	1 (25,00)	3 (75,00)	
Varón	5 (20,83)	19 (79,17)	
Patología **			0,07
Tuberculosis	0 (0,00)	3 (100,00)	
Secuela de tuberculosis	2 (11,76)	15 (88,24)	
Hidatidosis	4 (50,00)	4 (50,00)	
Nivel de albúmina ***			0,2
≥ 3,5 g/dL	5 (29,41)	12 (70,59)	
< 3,5 g/dL	1 (9,09)	10 (90,91)	
Antecedente quirúrgico **			0,38
Neumectomía	1 (50)	1 (50)	
Neumectomía complementaria	5 (19,23)	21 (80,77)	
Localización ***			0,01
Derecha	1 (5,88)	16 (94,12)	
Izquierda	5 (45,45)	6 (54,55)	
Longitud muñón bronquial ***			0,002
≥ 1,5cm	5 (55,56)	4 (44,44)	
< 1,5cm	1 (5,26)	18 (94,74)	
Manejo quirúrgico **			< 0,001
Cérvico- esternotomía parcial	5 (100,0)	0 (0,00)	
Esternotomía	1 (33,33)	2 (66,67)	
Toracotomía	0 (0,00)	5 (100,00)	
Ventana pleural	0 (0,00)	15 (100,00)	

* Student's t-test

** Fisher's exact test

*** χ^2 test

Fuente: elaboración propia

Discusión

La FBP es una complicación rara, pero con alta morbimortalidad. En nuestro estudio, el antecedente patológico más frecuente previo a la FBP posneumonectomía fue las bronquiectasias como secuela de tuberculosis (60,7%), predominando en el sexo masculino (85,7%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,85$). Estos hallazgos son consistentes con el estudio de Massera, en el que 93,5% fueron hombres y la patología más común fue cáncer de pulmón, seguida por la secuela de tuberculosis. No obstante, nuestra población era más joven, con una edad media de 43 años, comparado con los 61 años reportados por Massera, lo que refleja una diferencia en las patologías subyacentes y posiblemente en los factores asociados. Cabe mencionar que, en este estudio de Massera, 15 de 31 pacientes lograron cerrar la FBP postneumonectomía mediante ventana pleural con solución antibiótica o transposición de músculo intratorácico, técnicas no registradas en nuestro estudio.¹⁵

El 80% de los pacientes desarrollaron FBP tras una lobectomía complicada seguida de una neumonectomía complementaria. La FBP se presentó después de los 30 días postneumonectomía, con síntomas principales como fiebre, expectoración purulenta y hemoptisis. Estos resultados sugieren un fracaso técnico en el cierre del bronquio tras la lobectomía o neumonectomía, en línea con lo reportado en otros estudios.^{16,17}

Según la literatura, los principales factores de riesgo para el desarrollo de fístula del muñón bronquial posneumonectomía son la disección peribronquial extensa, el muñón bronquial largo (mayor de 1,5 cm), el hematoma en la línea de sutura, la ventilación mecánica prolongada y la neumonectomía derecha.¹⁶ En nuestro estudio, la longitud del muñón bronquial posneumonectomía mostró diferencias significativas en el éxito del cierre de la FBP. Según los hallazgos, un muñón largo (mayor o igual a 1,5 cm) se asoció con un cierre exitoso ($p=0,002$) lo que coincide con Paleru et al., quien reporta mayores posibilidades de cierre exitoso de la FBP mediante cervicotomía en pacientes con muñón bronquial largo.¹⁷ Además, un muñón bronquial más corto reduce el riesgo de FBP postneumonectomía, pero si ya se presenta, un muñón bronquial largo tiene mayores posibilidades de un cierre exitoso.^{17,18}

La hipótesis de que niveles bajos de albúmina sérica preoperatoria podrían predecir el fracaso del cierre de la FBP no fue confirmada en nuestro estudio, a pesar de que el 60,7% de los pacientes presentaban niveles inferiores a 3,5 g/dL. Este resultado contrasta con estudios previos que sugieren que la hipoalbuminemia es un factor independiente para el desarrollo de FBP y su recurrencia.^{16,19} La coexistencia de tuberculosis y empiema en nuestros pacientes podría haber influido en estos resultados, lo que subraya la necesidad de un manejo multifactorial de la FBP.

En nuestro estudio, no se utilizó colgajo muscular para cubrir el muñón bronquial, debido a que la FBP fue intervenida alrededor de los 3 meses de su diagnóstico (fístula tardía) cuando el espacio pleural era demasiado estrecho para realizar un colgajo muscular. Wang recomienda un modelo quirúrgico por etapas: drenaje del empiema con toracostomía abierta y el uso de colgajos musculares (colgajo pediculado, colgajo miocutáneo libre y epiplón mayor) para el tratamiento del empiema postneumonectomía.²⁰ Monsch, por otro lado, empleó un tratamiento acelerado del empiema con FBP postneumonectomía que incluye desbridamiento de la cavidad pleural, colocación de un colgajo loco regional, terapia con presión negativa y cierre definitivo tras la aplicación de una solución antibiótica en la cavidad.²¹

El índice de mortalidad en nuestro estudio fue de 21,4% (6 de 28 pacientes), comparable al 23,6% reportado por Brutel de la Riviere.^{12,22} Además, la localización izquierda de FBP se asoció significativamente con un cierre exitoso ($p=0,001$). Este hallazgo concuerda con estudios que indican mejores resultados en el lado izquierdo debido a diferencias en la anatomía bronquial y la vascularización, lo que subraya la importancia de considerar la localización anatómica en el pronóstico y tratamiento de FBP postneumonectomía.^{17,23,24}

Finalmente, la frecuencia de manejo quirúrgico fue diferente entre pacientes sometidos a cervico-esternotomía parcial (100%) y aquellos sometidos a otros tipos de manejo quirúrgico, como la ventana pleural (0%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). Aun-

que otros estudios respaldan el uso de ventana pleural más el desbridamiento del muñón bronquial y cobertura con colgajo muscular como alternativa en el manejo del empiema con FBP postpneumonectomía;^{21,25} nuestra experiencia indica que intentar cerrar la FBP a través del espacio pleural es complicado y menos efectivo debido a la contaminación subyacente. Consideramos que la ventana pleural es una opción válida para el tratamiento inicial del empiema y que la cervico- esternotomía parcial mejora las tasas de éxito en el cierre de la FBP al reducir la tasa de infección.

En conclusión, la longitud del muñón bronquial postpneumonectomía, la localización de FBP y el tipo de manejo quirúrgico están asociados al cierre exitoso de la FBP. Un enfoque individualizado basado en estas variables puede mejorar los resultados clínicos.

Limitaciones

Se trata de un estudio transversal retrospectivo cuya muestra es pequeña y de un único centro hospitalario.

Financiamiento: este estudio se llevó a cabo con financiación del autor principal y apoyo de los autores secundarios.

Conflictos de intereses: los autores declaran que hasta la fecha no tienen conflicto de intereses con entidades públicas o privadas.

Contribuciones de los autores: RT: concepción del estudio, diseño de métodos, análisis de datos, desarrollo del manuscrito. FV, JPL: metodología, análisis de datos, desarrollo del manuscrito. LR: recolección de datos, metodología del estudio, desarrollo del manuscrito. Todos los autores contribuyeron a los resultados, la interpretación y la revisión crítica del manuscrito.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

- Okuda M, Go T, Yokomise H. Risk factor of bronchopleural fistula after general thoracic surgery: review article. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65(12):679–85. Doi: 10.1007/s11748-017-0891-6.
- Bribiesco A, Patterson GA. Management of Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula. *Thorac Surg Clin* 2018;28(3):323–35. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.04.004.
- Sugarbaker DJ, Bueno R, Colson YL et al. *Sugarbaker's Adult Chest Surgery*. 3rd ed. McGraw-Hill Education, 2020; pp. 340-357.
- Wain JC. Management of late postpneumonectomy empyema and bronchopleural fistula. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6(3):529–41. Doi: 10.1016/S1052-3359(21)00046-4.
- Repositorio USMP. Tesis de maestría (2016). La Serna Albitres, Milagritos del Pilar. Fístula broncopleuraleal en cirugía de tuberculosis pulmonar. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2010 – 2015. [Internet]. [Consultado 6 sept 2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12727/2601>
- Maekawa Y, Amez O, Castañeda E. Ventana torácica en el tratamiento del empiema pleural crónico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 1990-1998. *Rev Med Hered* 2002;13:90–8.
- Pechetov AA, Gritsuta AY, Esakov YS, Lednev AN. Transsternal occlusion of the main bronchus stump in bronchopleural fistula and non-specific pleural empyema. *Khirurgiia (Mosk)* 2019;(7):5–9.
- Azorin J, Francisci M. Closure of a Postpneumonectomy Main Bronchus Fistula Using Video-Assisted Mediastinal Surgery. *Chest* 1996;109(4):1097–8. Doi: 10.1378/chest.109.4.1097.
- Venissac N, Pop D, Mouroux J. Closure of left-sided bronchopleural fistula by video-assisted mediastinoscopy: Is it always possible? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(6):1490–1. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.016.
- Leschber G, Klemm W, Merk J. Video-mediastinoscopic resection of a long bronchial stump and reclosure of bronchial insufficiency after pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(6):1105–7. Doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.016.
- Galetta D, Spaggiari L. Video-Thoracoscopic Management of Postpneumonectomy Empyema. *Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66(08):701–6. Doi: 10.1055/s-0038-1677701.
- De la Riviere AB, Defauw JJ, Knaepen PJ, van Swieten HA, Vanderschueren RC, van den Bosch JM. Transsternal closure of bronchopleural fistula after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1997;64(4):954-7; discussion 958-9. Doi: 10.1016/s0003-4975(97)00797-2.
- ClagettL OT, Geraci JE. A procedure for the management of postpneumonectomy empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;45:141-5.
- Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth* 2019;13(Suppl 1)–S34. Doi: 10.4103/sja.SJA_543_18.
- Massera F, Robustellini M, Pona CD, Rossi G, Rizzi A, Rocco G. Predictors of successful closure of open window thoracostomy for postpneumonectomy empyema. *Ann Thorac Surg* 2006;82(1):288-92. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.046.
- Solak N, Çetin M, Can MA et al. Are precautions actually a risk factor in the development of bronchopleural fistula after pneumonectomy? A retrospective analysis of 299 cases. *Updates Surg* 2024;76(6):2303-2311. Doi: 10.1007/s13304-024-01772-z.
- De Palma A, Maruccia M, di Gennaro F. Right thoracotomy approach for treatment of left bronchopleural fistula after pneumonectomy for tuberculosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68(12):1539–42. Doi: 10.1007/s11748-020-01353-4.
- Paleru C, Cordoş I, Dănilă O. Transcervical Mediastinoscopic Closure of Left-Sided Postpneumonectomy Bronchial Stump Fistula.

- Thorac Cardiovasc Surg 2020;68(6):516–9. Doi: 10.1055/s-0040-1716034.
19. Torabi J, Jacob JC, Jacob JD. Tracheal Bronchus with Delayed Pleural Fistula after Pneumonectomy Managed with Eloesser Flap. *Ann Thorac Surg* 2022;113(2):634–6. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.09.051.
 20. Wang L, Lv Y, Zhao G et al. Therapeutic strategy and efficacy evaluation of chronic empyema after total pneumonectomy: individualized analysis of six patients. *J Cardiothorac Surg* 2024;19(1):688. Doi: 10.1186/s13019-024-03246-0.
 21. Monsch GM, Etienne H, Hillinger S et al. Accelerated treatment concept in postpneumonectomy empyema with bronchopleural fistula. *Sci Rep* 2024;14(1):31837. Doi: 10.1038/s41598-024-83334-2.
 22. Mazzella A, Pardolesi A, Maisonneuve P et al. Bronchopleural fistula after pneumonectomy: Risk factors and management, focusing on open window thoracostomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153(6):1452–8. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.046.
 23. Moreno P, Lang G, Taghavi S, Aigner C. Right-sided approach for management of left-main-bronchial stump problems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(4):926–30. Doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.037.
 24. Li W, Liu K, Liao X, Li B, Liang Y, Huang W. Treatment of late left bronchopleural fistula after left pneumonectomy through right thoracic approach assisted by extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Surg* 2024;19(1):308. Doi: 10.1186/s13019-024-02805-9.
 25. Puskas JD, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Wright CD, Moncure AC. Treatment strategies for bronchopleural fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(5):989-95; discussion 995-6. Doi: 10.1016/S0022-5223(95)70325-X.

RECIBIDO:
12 julio 2024
APROBADO:
18 octubre 2024

Eszopiclona y apnea del sueño: Umbrella Review

Eszopiclone and Sleep Apnea: Umbrella Review

Pablo Andrés Miranda Machado 

Pablo Miranda.
<https://orcid.org/0000-0002-6790-7112>

Universidad Nacional de Colombia, Epidemiología Clínica, Cartagena, Colombia

AUTOR CORRESPONSAL:

Pablo Miranda, mmpa9@hotmail.com

Resumen

Introducción: La eszopiclona es un hipnótico sedante no benzodiazepínico (NBSH). Se realizó una revisión paraguas sobre el efecto de la eszopiclona en el índice de apnea-hipopnea (AHI) y en la adherencia a la presión positiva continua (CPAP) en apnea obstructiva del sueño (OSA).

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, EMBASE y Cochrane hasta el 28 de marzo de 2023, utilizando los términos de búsqueda “eszopiclone AND Obstructive Sleep Apnea”, sin limitaciones predeterminadas por fechas, tipo de diseño de investigación o idiomas.

Resultados: Seis estudios (1.341 pacientes) compararon eszopiclona y placebo/otro NBSH, estimando una diferencia de medias (DM) del IAH de -4,01 eventos/h (95% IC -6,69-1,32) y una diferencia estandarizada de medias (DSM) del IAH de -0,35 (95% -0,62- -0,09). Cinco estudios (328 pacientes) compararon eszopiclona y placebo/otro NBSH estimando una DM de CPAP por noche, una DM de porcentaje de noches de uso de CPAP y un OR de buena adherencia (uso de CPAP > 4h/ noche en > 70% de las noches) de 0,83 h (95% IC 0,70-0,96), 16,19% (95% IC 14,66-17,72) y 2,63 (95% IC 1,82-3,81), respectivamente. La heterogeneidad y la consistencia fue aceptable en la mayoría de las estimaciones.

Conclusiones: La eszopiclona no parece empeorar el IAH y podría mejorar la adherencia al uso de CPAP en pacientes con AOS.

Palabras clave: eszopiclona, apnea obstructiva del sueño, presión positiva continua de la vía aérea.

Abstract

Introduction: Eszopiclone is a non-benzodiazepine sedative-hypnotic (NBSH). An umbrella review was conducted on the effect of eszopiclone on Apnea-Hypopnea Index (AHI) and adherence to Continuous Positive Pressure (CPAP) in Obstructive Sleep Apnea (OSA).

Methods: A systematic search was conducted in PubMed, EMBASE, and Cochrane through March 28, 2023, using the search terms “eszopiclone AND Obstructive Sleep Apnea,” with no predetermined limitations for dates, type of research design or languages.

Results: Six studies (1341 patients) compared eszopiclone and placebo/other NBSH, estimating a mean difference (MD) of the Apnea-Hypopnea Index (AHI) of -4.01 events/h (95% CI -6.69-1.32) and a standardized difference of means (DSM) of the AHI of -0.35 (95% -0.62- -0.09). Five studies (328 patients) compared eszopiclone and placebo/other NBSH estimating an MD of CPAP per night, an MD of percentage of nights of CPAP

use and an OR of good adherence (CPAP use > 4h/night in > 70% of nights) of 0.83 h (95% CI 0.70-0.96), 16.19% (95% CI 14.66-17.72) and 2.63 (95% CI 1.82-3.81), respectively. Heterogeneity and consistency were acceptable in most estimates.

Conclusions: Eszopiclone does not appear to worsen AHI and may improve adherence to CPAP use in patients with OSA.

Keywords: eszopiclone, obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure.

Introducción

Según la Asociación Colombiana de Medicina del Sueño (ACMES), 6 de cada 10 colombianos reportan problemas de sueño, 4 de cada 10 tienen insomnio, 5 de cada 10 roncan, 9 de cada 10 presentan pausas inspiratorias, en promedio duermen 8 horas cada noche y 15 de cada 100 toman medicamentos para dormir.¹ El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (AOS) es una patología asociada a trastornos cardiocerebrovasculares, endocrinos y de salud mental, con afectación en la calidad de vida, rendimiento académico o laboral, seguridad ocupacional y riesgo de accidentes automovilísticos.²

La prevalencia estimada global de AOS leve en adultos en edad media es del 20% y se estima un subdiagnóstico del 80%. Según estimaciones a partir de los registros del Sistema de Información de Protección Social (SISPRO), la apnea del sueño en Colombia se ha incrementado. Entre 2010 y 2015, la prevalencia, incidencia y mortalidad anuales por apnea central (ACS) y AOS fue de 77 por 100 mil (rango 30,3-93,1), 19,3 por 100 mil (rango 5,8-18,2) y 0,07 por millón (rango 0,02-0,14), respectivamente. Durante ese periodo, la prevalencia acumulada de apnea del sueño estimada en mayores de 18 años fue de 0,52%; ajustada por subregistro y subdiagnóstico fue de 2,6%. La mayoría de los casos pertenecían al grupo de edad entre los 50 y 69 años.³ Entre 2017 y 2021, la prevalencia estimada de ACS y AOS en menores de 18 años fue de 21 casos por 100 mil (rango 8,8-21,1) y la mayoría pertenecían al grupo de edad entre los 6 y 11 años. Durante ese mismo periodo, la prevalencia de apnea del sueño fue de 7,21 por 1.000 y en mayores de 50 años fue de 21,67 por 1.000. Este incremento en la prevalencia probablemente es atribuido a un incremento en el tamizaje de confirmación diagnóstica y de una mejoría de los registros individuales de prestación de servicios de salud (RIPS). Entre 2020 y 2021, se identificó una disminución de la prevalencia atribuida al impacto de la pandemia por COVID-19 en los servicios de medicina del sueño.^{4,5}

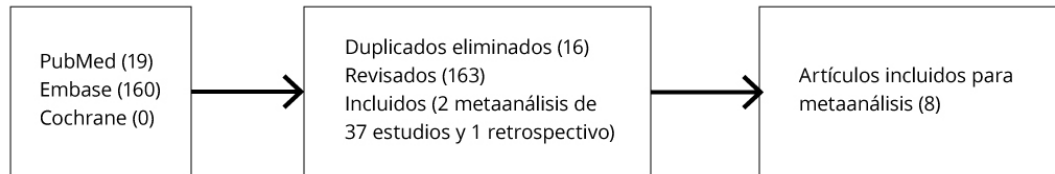
Sin embargo, los estudios poblacionales sugieren que continúa existiendo un importante subdiagnóstico y subregistro. La prevalencia global de alto riesgo de apnea del sueño en tres ciudades principales colombianas (Bogotá, Bucaramanga y Santa Marta) fue del 19% (cuestionario de Berlín) en comparación con el 26,9% (STOP-Bang).⁶ Con respecto al tratamiento del AOS, el de mayor elección es la presión positiva de la vía aérea (PAP) en pacientes sin anomalías anatómicas con índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥ 15 eventos/hora o ≥ 5 y ≤ 14 eventos/hora y quejas de somnolencia diurna excesiva, deterioro cognitivo, trastorno del afecto o insomnio, hipertensión arterial documentada, enfermedad arterial coronaria o historia de evento cerebrovascular.⁷ Una de sus principales limitaciones es la adherencia al uso de la presión positiva continua (CPAP) y una de las estrategias para mejorarla, además de las intervenciones para optimizar el uso de la máquina en los pacientes identificados con alto riesgo de fracaso del tratamiento con CPAP, es el uso de hipnóticos sedantes. A diferencia de las benzodiazepinas, los hipnóticos sedantes no benzodiazepínicos (NBSH) pueden mejorar la calidad del sueño sin riesgo de depresión respiratoria. La eszopiclona es un hipnótico sedante no benzodiazepínico (NBSH).^{8,9} El objetivo de este estudio fue realizar una revisión paraguas sobre el efecto de la eszopiclona en el IAH y en la adherencia a la CPAP en AOS.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, EMBASE y Cochrane hasta el 28 de marzo de 2023, utilizando los términos de búsqueda “eszopiclone AND Obstructive Sleep Apnea”, sin limitaciones predeterminadas por fechas, tipo de diseño de investigación o idiomas (Figura 1).

Figura 1.

Búsqueda sistemática



Se estimaron las diferencias de medias del IAH, número de horas de uso de CPAP por noche, porcentaje de noches de uso de CPAP y probabilidad de buena adherencia al CPAP, utilizando un modelo de efectos aleatorios. Los datos se ingresaron en el programa RevMan 5.3 para dibujar diagramas de bosque. La heterogeneidad se evaluó con las pruebas estadísticas de χ^2 e I². Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

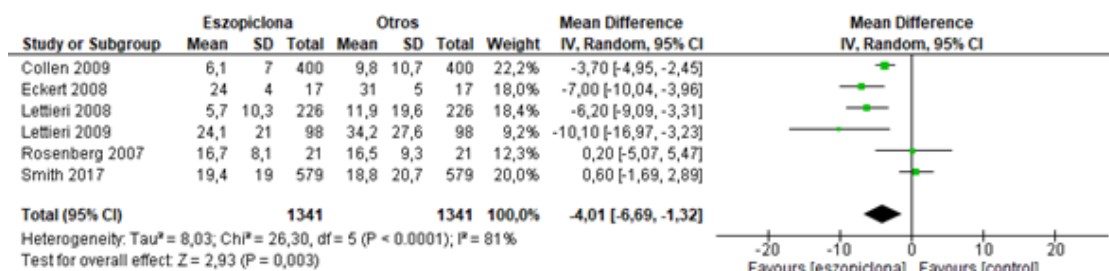
Del total de estudios revisados en esta metarevisión (Tabla 1), se incluyeron dos metaanálisis que estimaron el efecto de varios NBSH en diferentes parámetros respiratorios durante el sueño^{10,11} y un estudio retrospectivo comparativo entre eszopiclona y zolpidem.¹² Se realizó la extracción de los datos de los estudios realizados con eszopiclona para estimación agregativa. Seis estudios (1.341 pacientes) compararon eszopiclona y placebo/otro NBSH,^{12,17} estimando una diferencia de medias (DM) del IAH de -4,01 eventos/h (95% IC -6,69-1,32) y una diferencia estandarizada de medias (DSM) del IAH de -0,35 (95% -0,62- -0,09). Cinco estudios (328 pacientes) compararon eszopiclona y placebo/otro NBSH^{13,15,16,18,19} estimando una DM de CPAP por noche, una DM de porcentaje de noches de uso de CPAP y un OR de buena adherencia (uso de CPAP > 4 h/ noche en > 70% de las noches) de 0,83 h (95% IC 0,70-0,96), 16,19% (95% IC 14,66-17,72) y 2,63 (95% IC 1,82-3,81), respectivamente. La heterogeneidad y la consistencia fue aceptable en la mayoría de las estimaciones (Figura 2-6).

Tabla 1.

Estudios incluidos para metaanálisis

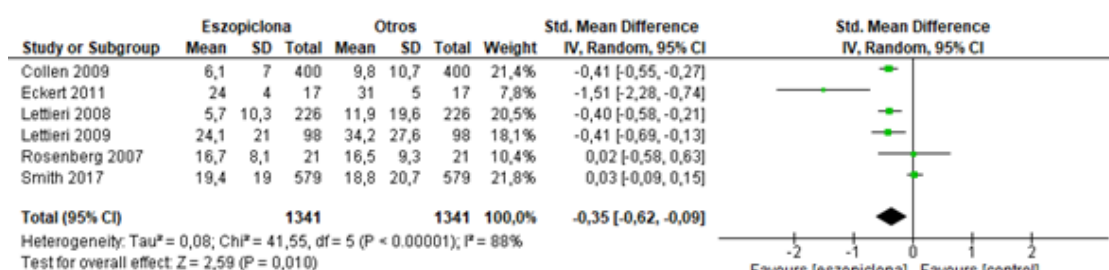
Año	Estudio	Autor	Comparación	Total de pacientes
2007	Ensayo clínico aleatorizado	Rosenberg ¹⁷	Eszopiclona vs. placebo	21
2009	Retrospectivo	Collen ¹³	Eszopiclona vs. No premedicación	400
2009	Ensayo clínico aleatorizado	Lettieri ¹¹⁵	Eszopiclona vs. placebo	226
2009	Ensayo clínico aleatorizado	Lettieri ²¹⁶	Eszopiclona vs. placebo	98
2009	Resumen	Shah ¹⁹	Eszopiclona vs. placebo	66
2011	Ensayo clínico aleatorizado	Eckert ¹⁴	Eszopiclona vs. placebo	17
2017	Retrospectivo	Smith ¹²	Eszopiclona vs. zolpidem	579
2020	Ensayo clínico aleatorizado	Schmickl ¹⁸	Eszopiclona vs. placebo	20

Figura 2.
 Estimación de la diferencia de medias del IAH



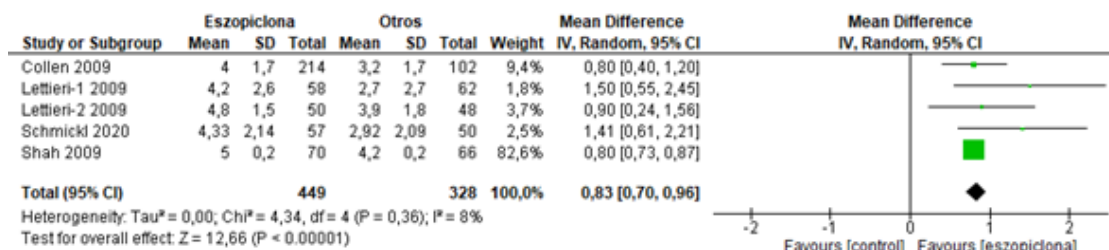
El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

Figura 3.
 Estimación de la diferencia estandarizada de medias del IAH



El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

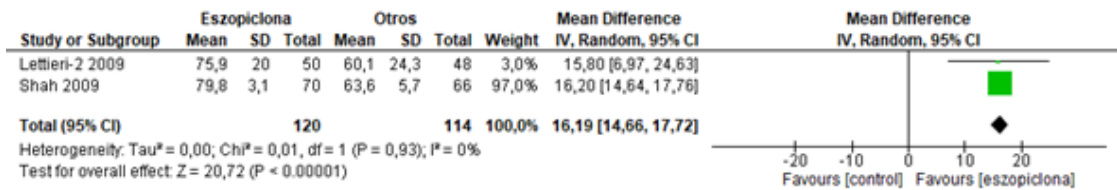
Figura 4.
 Estimación de la diferencia de medias del número de horas de uso de CPAP por noche



El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

Figura 5.

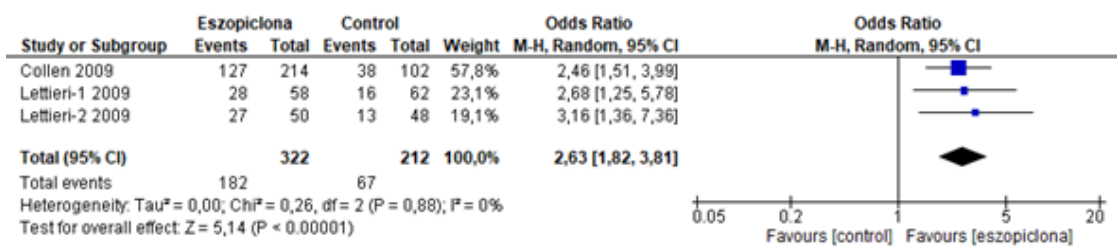
Estimación de la diferencia de medias del porcentaje de noches de uso de CPAP



El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

Figura 6.

Estimación de la probabilidad de buena adherencia al CPAP



El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

Discusión

En la literatura mundial, se ha evidenciado que más de un tercio de los pacientes no tienen adherencia al uso del CPAP (>4 horas de uso nocturno), con reportes que varían entre un 30% y un 83%.^{20,21} Actualmente, están disponibles diversas tecnologías que permiten monitorear los patrones de adherencia de los usuarios de CPAP y las diferencias entre la adherencia objetiva y subjetiva. Se han descrito algunos factores predictores de adherencia al uso de CPAP (presencia de hipertensión al inicio, mayor gravedad de la apnea del sueño, mejor calidad de sueño en la noche de la polisomnografía de titulación, mejoría de la somnolencia diurna y en el sueño satisfactorio, pacientes más jóvenes, incorporación del paciente en programas educativos, tabaquismo, entre otros), pero no se ha identificado ninguno de manera consistente en los estudios publicados. La percepción subjetiva de mejoría del paciente puede ser más importante para determinar la adherencia al uso de CPAP que la gravedad de la AOS. Algunos estudios sugieren que las intervenciones para mejorar el sueño antes y durante en el estudio de titulación de la CPAP podrían utilizarse como una intervención terapéutica para mejorar la adherencia.^{20,21,28}

De acuerdo con las guías de manejo locales e internacionales, no existe evidencia científica suficiente para recomendar el tratamiento farmacológico en la apnea del sueño en reemplazo del uso de la CPAP acompañada de una atención cuidadosa para mejorar su eficacia y comodidad de uso.^{7,27,28} Además de las intervenciones para optimizar el uso de la máquina en los pacientes identificados con alto riesgo de fracaso del tratamiento con CPAP, el uso de hipnóticos sedantes podría considerarse una alternativa. A diferencia de las benzodiazepinas, los NBSH pueden mejorar la calidad del sueño sin riesgo de depresión respiratoria. La eszopiclona es un NBSH.^{8,9}

El análisis y la estimación agregativa realizados en este estudio sugieren la utilidad de la eszopiclona como NBSH en el paciente con AOS y podrían mejorar la eficacia y comodidad del uso

de la CPAP. No se evidenció empeoramiento del IAH y se observó un incremento del tiempo de uso del CPAP por noche, en el porcentaje de noches de uso del CPAP y un porcentaje de mayor adherencia al CPAP tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo o zolpidem.¹⁰⁻¹²

Conclusiones

La eszopiclona no parece empeorar el IAH y, como intervención para mejorar el sueño, podría mejorar la adherencia al uso de CPAP en pacientes con AOS.

Financiación: el autor declara que el trabajo no tuvo financiamiento

Conflicto de intereses: el autor declara que no tiene conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones del autor: PAMM: administración del proyecto; adquisición de fondos; análisis formal; conceptualización; curaduría de datos; escritura, revisión y edición; investigación; metodología; recursos; redacción, borrador original; software; supervisión; validación; visualización.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño (ACMES). Manual del sueño. 2017 [Internet]. [Consultado 1 jul 2024]. Disponible en: <https://www.acmes.com.co/wp-content/uploads/2017/07/Manual-de-Sue%C3%B1o.pdf>
2. Hidalgo-Martínez P, Lobelo R. Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Fac Med* 2017;65:17–20. Doi: 10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565.
3. Miranda P, Baños I. Epidemiología del síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño en Colombia. Libro de resúmenes 12º Congreso Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). [consultado 1 jul 2024]. Disponible en: file:///C:/Users/mmpa9/Downloads/24_file_es_tqJ0Uj_respirar-congreso2019.pdf
4. Bottia-Córdoba S, Barrios-Bermúdez HP, Rosselli D. Prevalencia de apnea de sueño en Colombia: un análisis de las bases de datos del Ministerio de Salud. *Iatreia* 2023;37(1):26–34. Doi: 10.17533/udea.iatreia.222.
5. Waich A, Severiche JR, Andrade MM et al. Prevalence of sleep apnea in children and adolescents in Colombia according to the national health registry 2017–2021. *PLoS One* 2022;17(8):e0273324. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273324>.
6. Ruiz A, Sepúlveda MAR, Martínez PH et al. Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. *Sleep Science* 2016;9(2):100–5.
7. Primer consenso colombiano del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) | ACMES [Internet]. [Consultado 3 jul 2024]. Disponible en: <https://www.acmes.com.co/primer-consenso-colombiano-del-sindrome-de-apnea-hipopnea-obstruc-tiva-del-sueno-sahos/>
8. Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebdon P. Early Predictors of CPAP Use for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2004;27(1):134–8. Doi: 10.1093/sleep/27.1.134.
9. Sloan EP, Shapiro CM. Hypnotics should never be used in patients with sleep apnea. *J Psychosom Res* 1993;37(1):59–65.
10. Wang D, Tang Y, Chen Y et al. The effect of non-benzodiazepine sedative hypnotics on CPAP adherence in patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2021;44(8):zsab077. Doi: 10.1093/sleep/zsab077.
11. Nobre ML, Sarmento ACA, de Oliveira PF, Wanderley FF, Diniz Júnior J, Gonçalves AK. Pharmacological treatment for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Clinics* 2024;79. Doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100330.
12. Smith PR, Sheikh KL, Costan-Toth C et al. Eszopiclone and Zolpidem Do Not Affect the Prevalence of the Low Arousal Threshold Phenotype. *J Clin Sleep Med* 2017;13(1):115–9. Doi: 10.5664/jcsm.6402.
13. Gollen J, Lettieri C, Kelly W, Roop S. Clinical and polysomnographic predictors of short-term continuous positive airway pressure compliance. *Chest* 2009;135(3):704–9. Doi: 10.1378/chest.08-2182
14. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(12):505–14. Doi: 10.1042/CS20100588.
15. Lettieri CJ, Collen JF, Eliasson AH, Quast TM. Sedative Use During Continuous Positive Airway Pressure Titration Improves Subsequent Compliance: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Chest*. 2009 Nov 1;136(5):1263–8. Doi: 10.1378/chest.09-0811
16. Lettieri CJ. Effects of a Short Course of Eszopiclone on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):696. Doi: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006.
17. Rosenberg R, Roach JM, Scharf M, Amato DA. A pilot study evaluating acute use of eszopiclone in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2007;8(5):464–70. Doi: 10.1016/j.sleep.2006.10.007.
18. Schmickl CN, Lettieri CJ, Orr JE et al. The arousal threshold as a drug target to improve continuous positive airway pressure adherence: Secondary analysis of a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(11):1592–5. Doi: 10.1164/rccm.202003-0502LE.
19. Shah A, Lettieri C, Holley A, Kelly W, Roop S. Eszopiclone improves short and intermediate term continuous positive airway pressure compliance. *Sleep*. OXFORD UNIV PRESS INC JOURNALS DEPT, NC, USA, 2009; pp. A184–5.
20. Martínez Deltoro A, Gamboa Martínez J, Soler-Cataluña JJ. Calidad de vida relacionada con la salud y adhesión terapéutica a la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS). *ORA* 2023;5(1). Doi: 10.1016/j.opresp.2022.100214.
21. Campos-Rodríguez F, Martínez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M et al. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep Med* 2016;17:1–6. Doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.038.

23. Somiah M, Taxin Z, Keating J et al. Sleep Quality, Short-Term and Long-Term CPAP Adherence. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):489-500. Doi: 10.5664/jcsm.2138.
24. Salepci B, Caglayan B, Kiral N et al. CPAP adherence of patients with obstructive sleep apnea. *Respir Care* 2013;58(9):1467–73. Doi: 10.4187/respcare.02139.
25. Décima T, Maldonado L, Bosio M et al. Cumplimiento y abandono de la CPAP en pacientes con síndrome de apneas del sueño: Encuesta luego de un programa de reuniones grupales. *Rev Am Med Respir* 2013;4:197–206.
26. Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW et al. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2017;12(12):e0189614. Doi: 10.1371/journal.pone.0189614.
27. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy: The Challenge to Effective Treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):173-8. Doi: 10.1513/pats.200708-119MG.
28. Hernández Marín LA, Herrera JL. Vista de Protocolo para el síndrome de apnea hiponea obstructiva del sueño en adultos. Recomendaciones actuales. *Repert Med Cir* 2017;26(1):9–16
29. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263–76.

RECIBIDO:
10 octubre 2024
APROBADO:
7 enero 2025

Cirugía luego de terapia de inducción (neoadyuvancia) con pembrolizumab en adenocarcinoma de pulmón con alta expresión de PD-L1

Surgery Following Induction (Neoadjuvant) Therapy with Pembrolizumab in Lung Adenocarcinoma with High PD-L1 Expression

Alejandro Gabriel Da Lozzo
<https://orcid.org/0000-0001-9967-2672>
Gabriel Alberto Biancotti
<https://orcid.org/0009-0006-4992-2534>
Juan Pablo Re
<https://orcid.org/0009-0000-5687-3175>
Juan Pablo Santilli
<https://orcid.org/0000-0001-8165-2171>

Alejandro Gabriel Da Lozzo^{1,2}, Gabriel Alberto Biancotti^{1,3-6}, Juan Pablo Re^{1,7}, Juan Pablo Santilli^{1,8-11}

1. Sanatorio Trinidad Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
3. Sanatorio Modelo de Caseros, Buenos Aires, Argentina.
4. Sanatorio Nuestra Señora del Pilar, Ciudadela, Buenos Aires, Argentina.
5. Policlínico Central UOM, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
6. Sanatorio del Buen Pastor, Lomas del Mirador, Buenos Aires, Argentina.
7. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
8. Laboratorio de Anatomía Patológica Red Pathology, Hurlingham, Buenos Aires, Argentina.
9. Sanatorio Trinidad Quilmes, Buenos Aires, Argentina.
10. Sanatorio Colegiales, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
11. Hospital Privado Modelo de Vicente López, Buenos Aires, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Alejandro Da Lozzo adalozzo@gmail.com

Resumen

Se presenta un caso de un paciente con adenocarcinoma de pulmón con elevada expresión de PD-L1 inicialmente no quirúrgico por estadio avanzado, que luego de la inducción con pembrolizumab fue rescatado mediante cirugía bilateral. La estadificación invasiva es necesaria para definir el estadio clínico del paciente y de particular importancia en el caso de proceder a una cirugía post inducción debido a la alta tasa de falsos negativos de los métodos por imágenes. El estudio de las biopsias, incluyendo mutaciones y moléculas de expresión de membrana, es de suma importancia para ofrecer a los pacientes los mejores tratamientos. El uso de terapias blanco en lugar de la quimioterapia convencional ha mejorado la supervivencia en el cáncer de pulmón. La cirugía debe considerarse inicialmente en el planeamiento estratégico del tratamiento.

Palabras clave: cáncer de pulmón, pembrolizumab, neoadyuvancia, inducción, adenocarcinoma, PD-L1.

Abstract

A case of a patient with lung adenocarcinoma with high PD-L1 expression initially not eligible to surgery due to advanced stage is reported. After induction with pembrolizumab, bilateral surgery was performed. Invasive staging is necessary to define the

clinical stage and is particularly important in the case of proceeding to post-induction surgery due to the high rate of false negatives of imaging methods. Molecular study including mutations and membrane expression molecules of biopsies is of utmost importance to offer patients the best treatments. The use of targeted therapies instead of conventional chemotherapy has improved survival in lung cancer. Surgery should be initially considered in strategic treatment planning.

Key words: pembrolizumab, lung cancer, induction, neoadyuna, PD-L1, postinduction surgery.

Introducción

La neoadyuvancia o inducción con quimioterapia, y posterior control con cirugía o radioterapia, ha demostrado beneficios hace muchos años.¹ El uso de pembrolizumab en pacientes con NS-CLC avanzado y expresión de PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales demostró una supervivencia libre de progresión y una supervivencia general significativamente más prolongadas y con menos eventos adversos que la quimioterapia basada en platino.² Existe evidencia del beneficio del uso de pembrolizumab en monoterapia sin agregado de quimioterapia en enfermedad avanzada.³ Los riesgos de una cirugía posterior a inducción son aceptables incluso ante la necesidad de neumonectomía en pacientes seleccionados.⁴

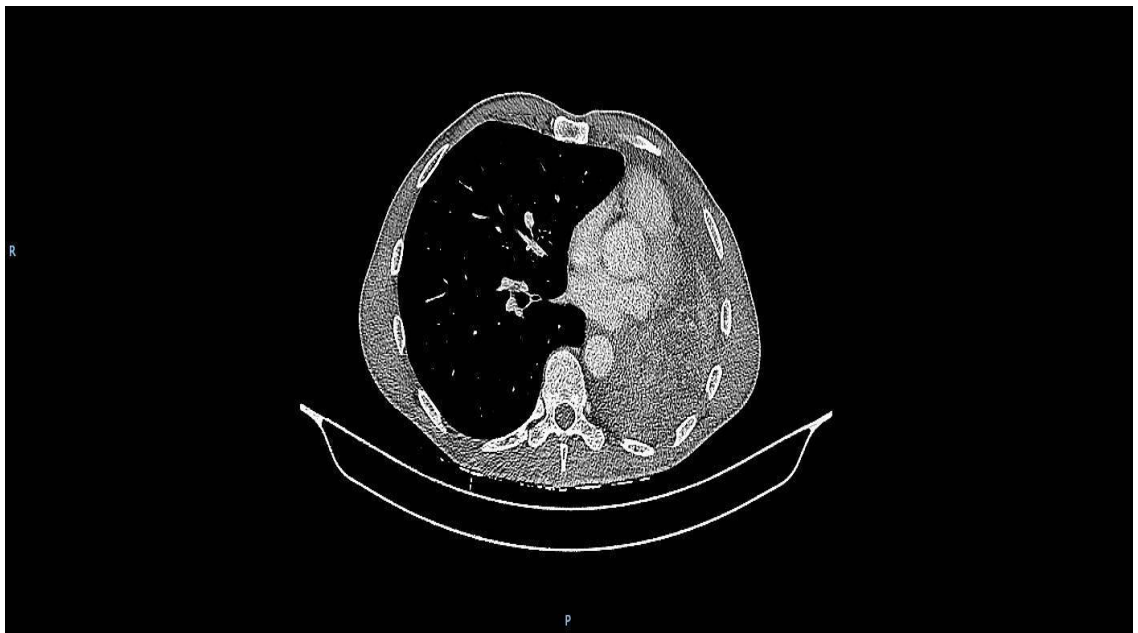
Métodos y resultados

Se reporta el caso de un paciente masculino de 64 años, tabaquista (50 paquetes/año), con hipertensión arterial tratado con enalapril 10 mg/día. Comenzó con disnea y tos, consultando a los 3 meses. Se lo observó adelgazado con descenso de al menos 6 kg. en 6 meses. La TC evidenció: aislados ganglios visibles en ventana retrocavo pretraqueal, desplazamiento del mediastino hacia izquierda por atelectasia de todo el pulmón izquierdo con derrame pleural severo, imagen heterogénea en hemicampo pulmonar izquierdo con realce tras la administración de contraste EV y con ocupación del bronquio fuente izquierdo condicionando la atelectasia y con íntima relación con la vena pulmonar inferior izquierda; se observó otro nódulo de 12x10 mm en segmento S1 del LSD de bordes espiculados con contacto y retracción pleural. (Figura 1).

Figura 1.

TC pre tratamiento. A: Nódulo S1 LSD. B: Atelectasia LII a nivel carinal. C: Masa en LII con compromiso de VPIL.





Ante dichos hallazgos se procedió a broncoscopia rígida con criobiopsia y reperfusión. Se continuó con la estadificación clínica imagenológica con RMN de cerebro con contraste EV sin evidencia de metástasis y PET/TC-18FDG que demostró una discreta aireación del LSI luego de la broncoscopia, una masa pulmonar de 67x60x55 mm. (SUV 15,7), con compromiso de la luz del bronquio fuente izquierdo condicionando atelectasia casi total con desviación homolateral del mediastino y con amplio contacto con venas pulmonares y aurícula izquierdas proyectándose hacia la luz de esta última, consolidación postobstructiva y derrame pleural homolateral. En S1 LSD presentó un nódulo con bordes irregulares y finos tractos de contacto pleural (SUV 4,4) de 13x10 mm. Se interpretó al paciente como cT4N0M1a Estadio IVA por presentar nódulo en lóbulo contralateral y derrame pleural. Se realizó el drenaje pleural con insuficiente expansión pulmonar. La biopsia evidenció un adenocarcinoma invasor TTF1/CK positivo, p40/p63 negativo, EGFR, ALK, ROS1 negativos y PD-L1 95% y la citología del líquido pleural no demostró atípías. De esta manera, se seleccionó al paciente para tratamiento sistémico con pembrolizumab. Luego del 5° ciclo, se evidenció en la TC una excelente respuesta con adecuada aireación del parénquima pulmonar, persistencia de una masa espiculada en el LII de 53x28 mm y un nódulo en S1 LSD de 13x4 mm. (Figura 2).

Figura 2.

TC post 5 ciclos de pembrolizumab. A: Nódulo S1 LSD. B: Resolución atelectasia a nivel carinal. C: Reducción del tamaño de la masa en LII.





Se procedió a evaluar la condición clínica para definir si estaba en condiciones quirúrgicas de un rescate. El examen funcional respiratorio evidenció CVF 88%, VEF₁ 75%, DLCO 75% y VO₂ máx. 22 ml/min/kg con saturación mínima de 95%; el ecostress con ejercicio no demostró isquemia miocárdica. El paciente recuperó su peso habitual y ya no presentaba disnea.

Se realizó un nuevo PET/TC que evidenció resolución de la atelectasia y presencia en menor tamaño de un área focal hipermetabólica (SUV 8,2), ubicada por detrás del bronquio fuente izquierdo, mínimo derrame pleural de probable origen atelectásico y el nódulo de S1 LSD de 13x4 mm sin actividad metabólica.

Ante estos hallazgos, se planteó una estrategia de cirugía secuencial bilateral: 1) broncoscopia para evaluación de la resección futura ante sospecha de compromiso endobronquial + exploración mediastinal + segmentectomía S1 LSD por VATS; 2) toracotomía + biopsia pleural + vaciamiento mediastinal + lobectomía inferior izquierda con eventual resección bronquial y bronquioplastia con eventual resección en manguito.

Se procedió a broncoscopia flexible (la cual demostró ausencia de tumor endobronquial) + relevamiento ganglionar por mediastinoscopia (sin evidencia de compromiso tumoral en la congelación de los grupos 2R, 4R y 7) + VATS derecha + segmentectomía (cuña) S1 LSD (sin evidencia de atipias en la congelación) + relevamiento ganglionar mediastinal (grupos 9R y 10L sin evidencia de atipias). El alta se efectuó a las 24 h.

La biopsia demostró que el nódulo S1 LSD correspondía a parénquima pulmonar con foco de fibrosis inespecífica subpleural y signos de inflamación crónica con leve actividad y antracosis, y los ganglios grupos 1, 2R, 4R, 7, 9R, 10R, 11R tenían características reactivas, con antracosis. No se observó celularidad neoplásica en ninguna de las muestras.

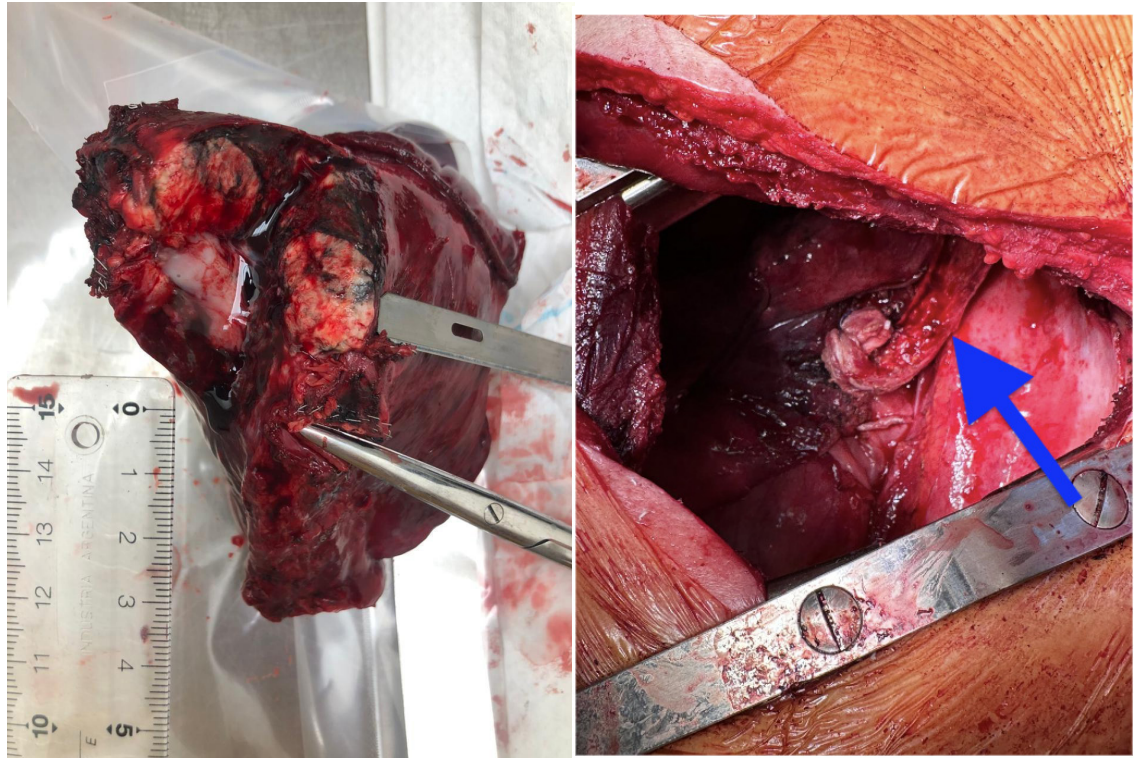
De esta manera, se avanzó con la segunda cirugía a los 20 días realizando toracotomía posterolateral izquierda con confección de colgajo intercostal. Se evidenció escaso líquido pleural citrino (30 ml), enviándolo a AP diferido; en ausencia de carcinomatosis ni implantes pleurales, se procedió a biopsia en 4 cuadrantes sin hallar atipias. Se procedió al vaciamiento ganglionar mediastinal: grupos 5 y 6, sin atipias por congelación; grupos 9L y 10L por diferido. El volumino-

so tumor del LII presentaba adherencias en la cisura y la VP II retraída con reacción desmoplásica (respuesta a inmunoterapia) por lo que se abordó en forma intrapericárdica. Así se completó la lobectomía con congelación de los márgenes: tumor a 10 mm de margen bronquial y 4 mm de VP II (no se pudo lograr mayor margen al haber ido a abordaje intrapericárdico) (Figura 3.A). Se finalizó con bronquioplastia, refuerzo del cierre bronquial con sutura manual y con colgajo muscular (Figura 3.B). El paciente evolucionó favorablemente con el alta a los 6 días.

El resultado de la biopsia demostró: líquido pleural y pleura sin atipías. Tumor de 39 mm y nódulo satélite de 10 mm con completa respuesta al tratamiento neoadyuvante. Ganglios: 9L y 5 sin atipías; grupos 6 y 10L con necrosis tumoral (libre de celularidad neoplásica viable). ypT-ONOMO. La descripción de la AP se efectuó con base en la literatura.⁵

Figura 3.

A. Pieza de resección (LII). Tijera en VP II. B: Bronquioplastia (muñón bronquial cerrado con sutura mecánica + refuerzo manual; se observa el colgajo del músculo intercostal con forma de J tapando el cierre bronquial: flecha azul).



Discusión

Con respecto al estado ganglionar, los pacientes (incluso N2) cuya enfermedad ganglionar se erradica después de la terapia neoadyuvante y la cirugía, presentan supervivencia libre de enfermedad. Estos datos respaldan la resección quirúrgica para los pacientes a los que se les reduce el estadio mediante la inducción; sin embargo, los pacientes a los que no se les reduce el estadio no se benefician de la resección quirúrgica. Se debe hacer un esfuerzo directo para mejorar la precisión de la reestadificación antes de la resección.⁶ En el caso particular del paciente, no se pudo lograr una estadificación ganglionar invasiva previa a la inducción debido al estado clínico, el cual se priorizó. Retrospectivamente, que los grupos ganglionares 6 y 10L tuvieran necrosis tumoral hace plantearse que el paciente era N2, lo cual no fue interpretado por el PET/TC. Quizás si se pudiera haber demostrado, el paciente hubiera ido a tratamiento definitivo. Afortunadamente, el estudio molecular de la biopsia broncoscópica demostró la elevada expresión de PD-L1 (>95%), lo que facilitó la elección del pembrolizumab como tratamiento

de inducción. No obstante, se dio particular importancia a la estadificación invasiva post inducción ya que las tasas de FN por imágenes son mayores al 30%.⁷ Es por eso que se dedicó todo el esfuerzo a certificar el estadio ganglionar del paciente previo a la resección. La presencia de patología contralateral resultó ser un FN del PET/TC lo que coincidía con la estabilidad en el tamaño del nódulo S1 LSD durante todo el tratamiento. La presencia del derrame pleural hizo sospechar de un compromiso pleural, no obstante la existencia de una atelectasia justificaba el mismo. Tanto la citología pre, como la post inducción, no demostraron compromiso por lo que concluimos que el paciente nunca tuvo compromiso pleural. Asimismo, la atelectasia fue consecuencia del compromiso bronquial que se demostró en la broncoscopia inicial diagnóstica aunque ese compromiso desapareció post inducción. El planeamiento preoperatorio puso particular atención a obtener un adecuado margen bronquial con la posibilidad de efectuar una resección en manguito. Afortunadamente, no fue necesaria por obtener un margen bronquial negativo en la congelación. La bronquioplastia posterior fue quizás innecesaria aunque el colgajo se había levantado previamente. Finalmente, con relación a la VPIL, si bien el PET/TC pre inducción demostró cercanía y compromiso de la misma, el PET/TC post inducción ya no lo hacía. No obstante, la retracción desmoplásica por la respuesta al pembrolizumab hizo necesario el abordaje intrapericárdico de la vena.

Conclusión

La estadificación invasiva es necesaria para definir el estadio clínico del paciente; y de particular importancia en el caso de proceder a una cirugía post inducción debido a la alta tasa de FN de los métodos por imágenes. Todos los pacientes deberían tener confirmación histológica antes de ser descartados para una cirugía de rescate. El estudio de las biopsias, incluyendo mutaciones y moléculas de expresión de membrana, es de suma importancia para ofrecer a los pacientes los mejores tratamientos. El uso de terapias blanco en lugar de la quimioterapia convencional ha mejorado la supervivencia en el NSCLC. La cirugía debe considerarse inicialmente en el planeamiento estratégico del tratamiento.

Abreviaturas

ALK: anaplastic lymphoma kinase
AP: anatomía patológica
CK: citoqueratina
CVF: capacidad vital forzada
DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono
EGFR: epidermal growth factor receptor
EV: endovenoso
FN: falso negativo
LII: lóbulo inferior izquierdo
LSD: lóbulo superior derecho
LSI: lóbulo superior izquierdo
NSCLC: cáncer de pulmón no células pequeñas
PD-L1: Programmed Death-ligand 1
PET/TC-18FDG: tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-2-desoxi-D-glucosa
RMN: resonancia magnética nuclear
SUV: Standardized Uptake Value
TTF1: Thyroid Transcription Factor-1
VATS: video assisted thoracic surgery
VEF₁: Volumen espiratorio forzado en un segundo
VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno
VPIL: vena pulmonar inferior izquierda

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: AGDA: administración del proyecto; análisis formal; conceptualización; curaduría de datos; escritura, revisión y edición; investigación; metodología; redacción, borrador original; supervisión; validación; visualización. GAB:

análisis formal; revisión y edición. JPR, análisis formal; revisión y edición; validación. JPS: análisis formal; revisión y edición.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Ginsberg RJ. Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 1995;12 Suppl 2:S33-40.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–33. Doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
3. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819–30. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
4. Evans NR, Li S, Wright CD, Allen MS, Gaissert HA. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(4):991-996.e1-2.
5. Travis WD, Dacic S, Wistuba I et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):709–40. Doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
6. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIa lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70(6):1826–31. Doi: 10.1016/s0003-4975(00)01585-x.
7. de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol* 2010;5(3):389–98. Doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ce3e5e.

RECIBIDO:
8 octubre 2024
APROBADO:
12 diciembre 2024

Bronquitis plástica de origen multifactorial en adulto

Plastic Bronchitis of Multifactorial Origin in an Adult

Miguel Osejo Betancourt
<https://orcid.org/0000-0002-3675-6403>
Ossner Omar Bustamante
García
<https://orcid.org/0009-0001-6692-9694>

Miguel Osejo Betancourt¹, Ossner Omar Bustamante García²

1. Hospital Honduras Medical Center, Neumología y Medicina Interna, Tegucigalpa, Honduras.
2. Universidad Católica de Honduras, Medicina general, Tegucigalpa, Honduras.

AUTOR CORRESPONSAL:

Miguel Osejo, mikeosejo2@gmail.com

Resumen

Introducción. La bronquitis plástica es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza principalmente por la aparición de moldes bronquiales que varían en tamaño y ubicación, que pueden obstruir la luz bronquial de manera parcial o completa; y producir así desde síntomas como tos, sibilancias y dificultad respiratoria, hasta complicaciones como falla respiratoria. Se desconoce aún su fisiopatología y origen exacto, pero se asocia con complicaciones de infecciones virales, cirugías, alteraciones del flujo linfático, entre otros. El diagnóstico se hace mediante la visualización directa de los moldes bronquiales después de la expectoración espontánea o en una broncoscopia. No existe un tratamiento óptimo estipulado; el objetivo principal es la eliminación de los moldes bronquiales para aliviar los síntomas de obstrucción bronquial.

Información del caso. Presentamos una mujer joven que refirió haber cursado hace 2 semanas con infección respiratoria alta por SARS-CoV-2, manteniendo síntomas respiratorios leves, pero persistentes, previo a someterse a una cirugía plástica. Después del procedimiento se complicó con neumonía y falla respiratoria, que requirió broncoscopia, durante la cual se diagnosticó con bronquitis plástica.

Conclusión. La bronquitis plástica es una enfermedad respiratoria rara, infradiagnosticada en la mayoría de los casos, que puede surgir como complicación de múltiples enfermedades y que aumenta la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes.

Palabras clave: bronquitis, neumonía, broncoscopia, obstrucción de la vía aérea.

Abstract

Introduction: Plastic bronchitis is a rare disease, characterized mainly by the appearance of bronchial casts, which vary in size and location, and can partially or completely obstruct the bronchial lumen, producing symptoms such as cough, wheezing, and respiratory difficulty, as well as complications like respiratory failure. Its exact pathophysiology and origin are still unknown, but it is associated with complications from viral infections, surgeries, lymphatic flow alterations, among others. The diagnosis is made through direct visualization of the bronchial casts after spontaneous expectoration or during a bronchoscopy. There is no stipulated optimal treatment; the main goal is the removal of bronchial casts to alleviate the symptoms of bronchial obstruction.

Case information: We present a young woman who reported having had a severe upper respiratory infection due to SARS-CoV-2 two weeks ago, with mild but persistent respiratory symptoms, prior to undergoing plastic surgery. After the procedure, she de-

veloped pneumonia and respiratory failure, which required bronchoscopy, during which she was diagnosed with plastic bronchitis.

Conclusion: Plastic bronchitis is a rare respiratory disease, underdiagnosed in most cases, that can arise as a complication of multiple diseases and increases the morbidity and mortality of our patients.

Keywords: bronchitis, pneumonia, bronchoscopy, airway obstruction.

Introducción

La bronquitis plástica, también conocida como bronquitis fibrosa o pseudo fibrinosa, es una extraña patología principalmente caracterizada por la formación de moldes bronquiales que ocluyen de manera parcial o completa la luz bronquial, y generan así la amenaza de producir una obstrucción mecánica de las principales vías respiratorias y por ende la muerte del paciente.^{1,2} Hay múltiples etiologías de bronquitis plástica. En adultos, se ha considerado idiopática en la mayoría de los casos, pero se ha logrado establecer como una complicación de enfermedades respiratorias intersticiales, alérgicas como en asma bronquial y aspergilosis broncopulmonar alérgica, linfáticas, infecciones, trastornos hematológicos, cirugías, entre otras; sin embargo, está íntimamente relacionada con alteraciones del flujo linfático, como son las cirugías de corrección de cardiopatías congénitas, específicamente el procedimiento de Fontán, hasta en el 4% de los casos.^{1,3-7} Los moldes en la bronquitis plástica contienen mucina, fibrina, unos pocos linfocitos y macrófagos, lo que sugiere una mezcla de quilo y moco bronquial, que los diferencia de las causas de inflamación eosinofílica con cristales de Charcot Leyden como en asma bronquial y aspergilosis broncopulmonar alérgica.^{1,3,4}

A continuación, presentamos un caso de un adulto con dos antecedentes importantes, que se complicó con neumonía y falla respiratoria; por hallazgo de “neumonía bilateral”, se extendieron estudios con broncoscopia y se llegó al diagnóstico de bronquitis plástica, una enfermedad poco conocida.

Caso clínico

Paciente femenina de 44 años, con depresión, controlada con lamotrigina y quetiapina. Refirió curso con infección respiratoria alta, con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 leve tratado con antihistamínicos y antitusivos, con mejoría, pero con tos seca ocasional. A las 2 semanas se sometió a abdominoplastia y liposucción, durante la cirugía sin complicaciones, pero 3 días después presentó dificultad respiratoria, por lo que acudió a sala de emergencia. Se registró taquipnea y saturación de oxígeno en 75%. Se inició oxígeno en mascarilla con reservorio a 10 litros. Se le diagnosticó neumonía adquirida en la comunidad y se inició el tratamiento de nebulizaciones con ipratropio y levofloxacina, por parte de medicina interna. En el hemograma de ingreso, con leucocitosis 16 mil/mm³, con neutrofilia y en radiografía con opacidad alveolar basal derecha. A los 5 días de estadía hospitalaria, la paciente mejoró parcialmente; se logró disminuir oxígeno a cánula nasal convencional a 4 litros, pero continuó con dificultad respiratoria, tos de predominio seca y con hipoventilación basal bilateral. Se solicitó tomografía de tórax que demostró consolidados bilaterales, aunque difusos, de predominio en lóbulos inferiores, de mayor tamaño en el derecho, con reporte de radiología que sugirió neumonía bilateral (Figura 1). Con dicho reporte, se solicitó evaluación de neumología que sugirió que debía estudiarse con broncoscopia. Al realizarla, se encontraron estructuras gruesas, filamentosas, obstruyendo casi completamente la luz del bronquio del lóbulo medio y tronco de los basales derechos, y de manera parcial los bronquios del lóbulo inferior izquierdo y uno con obstrucción completa (Figuras 2 y 3), sugerente de bronquitis plástica. Se realizó el drenaje completo de dicho material (Figura 4), se envió al servicio de patología y se solicitaron estudios microbiológicos del lavado broncoalveolar. Al día siguiente, la paciente refirió resolución casi completa de la tos, dificultad respiratoria, y se logró

el destete completo de oxígeno. Se le dió alta médica y se la citó a la consulta externa con resultados del lavado que reportaron crecimiento positivo de *Streptococcus pneumoniae* en el cultivo y resto de estudios microbiológicos negativos. El reporte de patología refirió que las estructuras estaban formadas por fibrina, mucina, epitelio respiratorio y algunos linfocitos y macrófagos, sin identificar células malignas u otros microorganismos; con lo que se confirmó el diagnóstico de bronquitis plástica. La paciente negó síntomas respiratorios el día de la consulta. Acudió a nueva cita de control a los 3 meses con radiografía de tórax normal y sin síntomas recurrentes.

Figura 1.

Tomografía de tórax, a la izquierda corte coronal y a la derecha corte axial donde se observa consolidación de lóbulo medio e inferior derecho, así como del inferior izquierdo.

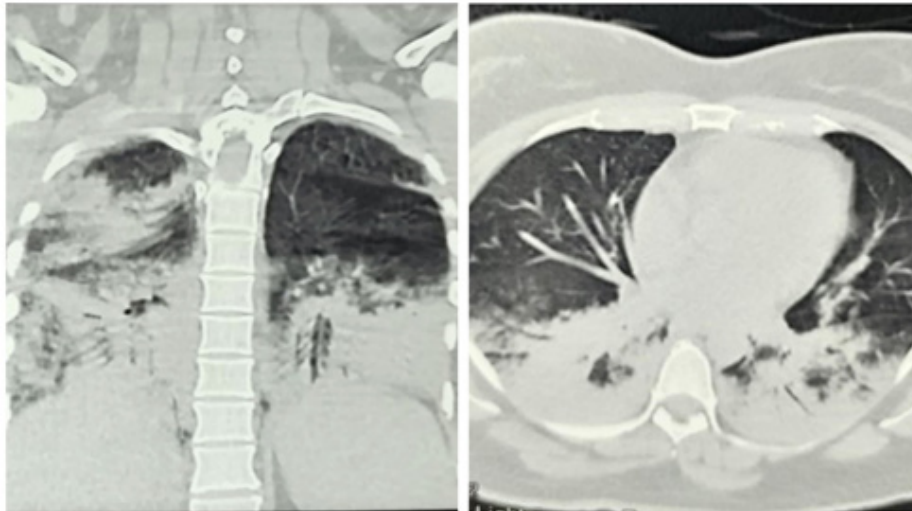


Figura 2.

Obstrucción de la luz bronquial del lóbulo medio y tronco de los basales por los moldes, observados durante la broncoscopia.



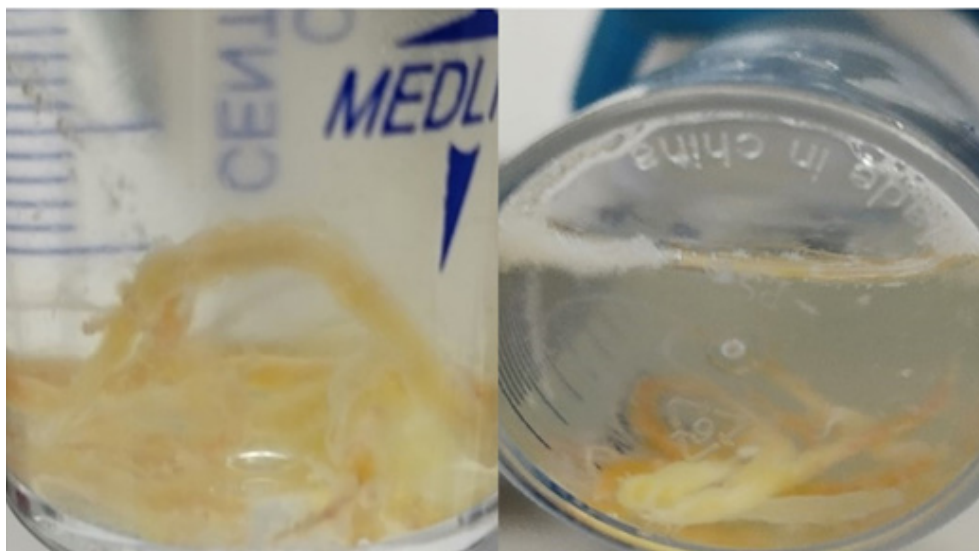
Figura 3.

Bronquio del lóbulo inferior derecho con obstrucción completa de la luz.



Figura 4.

Moldes bronquiales filamentosos y gruesos obtenidos después del procedimiento.



Discusión

La bronquitis plástica es una condición respiratoria severa que tiene un amplio espectro de etiologías. Se asocia con cirugías correctivas de cardiopatías congénitas, bypass coronario, posttrasplante pulmonar, lobectomías pulmonares, enfermedades infecciosas, alérgicas, autoinmunes, anomalías del flujo linfático, hematológicas, silicosis e idiopáticas.^{2,6,8} La verdadera prevalencia e incidencia se desconoce debido a que muchas de las formas menos graves de esta patología no se diagnostican.^{9,10} Su fisiopatología no está clara, dado que es una enfermedad muy rara. Se han planteado varias teorías, pero se apegan a casos específicos.^{6,11}

Las manifestaciones clínicas son variables, hay casos asintomáticos y otros presentan tos, sibilancias difusas o localizadas, estertores, puede haber ruidos pulmonares disminuidos, dificultad respiratoria, hipoxemia, dolor pleurítico y ocasionalmente fiebre. Su característica más destacable es la formación de moldes bronquiales que pueden variar tanto en composición como en tamaño y sitio.^{1,6,10-12} Puede haber historias de infecciones virales recientes; la más asociada ha sido Influenza A y B.^{1,6,13,14} En nuestro caso, la paciente tenía historia de infección viral reciente, con dificultad respiratoria importante y con ruidos pulmonares disminuidos, además de una infección bacteriana sobre agregada debido a la obstrucción bronquial. Ya se cuenta con

otro caso publicado de una mujer de 70 años que se complicó con bronquitis plástica posterior a infección por SARS-CoV-2.¹⁵

En imágenes radiológicas, se observan hallazgos inespecíficos en radiografía de tórax o tomografía computarizada, como ser obstrucción endoluminal con atelectasias, consolidaciones, opacidades en vidrio esmerilado, hiperinflación contralateral e incluso casos con empedrado (*crazy paving*).^{1,10-12,16} Se ha reportado además derrame pleural, neumotórax y neumomediastino, debido al atrapamiento aéreo.^{10,16} No es obligatorio realizar tomografía de tórax para el diagnóstico, pero puede ser útil especialmente en casos de dudas y puede revelar otras anomalías que a veces no son visibles con facilidad en radiografías. Cuando es bilateral, como en el caso presentado, debemos hacer diagnósticos diferenciales.

El diagnóstico se realiza por la historia de expectoración de los moldes, que son gruesos, mucosos y ramificados, de las vías respiratorias o al observarlos directamente durante la broncoscopia flexible o rígida.^{1,6,11,12} También menciona la identificación de los moldes mediante ultrasonido, tomografía axial computarizada y linfangiografía de resonancia magnética con contraste dinámico.^{5,6,17}

Su tratamiento inicial es de soporte para tratar la falla respiratoria y la obstrucción bronquial. Si hay hipoxemia severa, puede requerir ventilación mecánica. El método más eficaz para remover los moldes bronquiales sigue siendo con broncoscopia, y el material extraído se debe enviar a patología, así como estudios microbiológicos del lavado broncoalveolar.^{1,12} La paciente del caso mostró mejoría completa después del procedimiento y, por patología, se confirmaron los moldes típicos, ya que otras enfermedades pueden generar moldes como la aspergilosis broncopulmonar alérgica, asma bronquial severa o posterior a infecciones como influenza, pero en estos casos contienen eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden.^{1,3,18}

Se han usado tratamientos similares de enfermedades obstructivas y restrictivas pulmonares como esteroides inhalados o sistémicos, broncodilatadores, corticoesteroides o macrólidos; así como algunos dirigidos para el contenido de los moldes bronquiales como la heparina inhalada, n-acetilcisteína, alfa-quimotripsina, ácido hialurónico, solución salina hipertónica, estreptocinasa, urocinasa o activador del plasminógeno tisular que actúa en la fibrina, ADNasa recombinante que actúa en material celular y N-acetilcisteína que actúa a nivel de la mucina, con resultados variables y anecdóticos.^{1,6,7,10,14,17} Las terapias óptimas continúan siendo limitadas, debido a que se implementan tratamientos que varían según sea el caso y cuando la broncoscopia no está disponible de inmediato, no se ha demostrado que alguno funcione de forma consistente y tampoco hay estudios comparativos. Incluso hay registros que podrían causar aumento de secreciones bronquiales y mayor inflamación de la vía aérea.^{6,11,17} La embolización linfática selectiva guiada por resonancia magnética en centros intervencionistas experimentados ofrece hoy en día una nueva alternativa de tratamiento para pacientes que presentan anomalías linfáticas.^{7,9,17}

Hay un estudio realizado en 7 adultos con bronquitis plástica idiopática que expectoraban moldes incluso a diario, sin mejoría con tratamiento médico. Se utilizó la linfangiografía que demostró que 6 pacientes tenían anomalías del sistema linfático y, después de realizar embolización, mostraron resolución de los síntomas.¹⁹ Es interesante que la paciente que no presentó anomalías fue la que se sometió a broncoscopia y no expectoraba moldes.

La aparición temprana de bronquitis plástica posterior a un procedimiento de Fontán está asociada a un mal pronóstico. En caso contrario, aquellas presentaciones de bronquitis plástica asociadas a infecciones o reactivación de la vía aérea cuya causa inflamatoria sea corregible, tendrán un pronóstico favorable.²⁰

Conclusión

La bronquitis plástica es una enfermedad respiratoria rara y se conoce poco de su fisiopatología. Aunque se ha asociado como complicación de otras enfermedades respiratorias y sistémicas, no siempre se puede establecer una causa y difícilmente se puede hacer un diagnóstico. En este caso, se logró ya que las imágenes radiológicas al exponer una neumonía bilateral alertaron a los médicos y sobre la necesidad de estudios complementarios y solicitaron ayuda de neumología. Sugerimos que siempre que tengamos hallazgos bilaterales, debemos ampliar los estudios y solicitar ayuda de personal con más experiencia ya que así podríamos diagnosticar y tratar enfermedades que podrían ser diferentes a las que estamos tratando o raras y que pueden aumentar la morbimortalidad de los pacientes.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: MOB, OOBG: elaboración, diseño, redacción, adquisición de datos, revisión intelectual.

El Editor Adjunto, Dr. Gustavo Zabert, realizó el seguimiento del proceso de revisión; y tanto este editor como los Editores en Jefe, Dres. Carlos Luna y Francisco Arancibia aprobaron este artículo.

Referencias

1. Ntiamoah P, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Mehta AC. Recycling plastic: Diagnosis and management of plastic bronchitis among adults. *Eur Respir Rev* 2021;30:210096. Doi:[10.1183/16000617.0096-2021](https://doi.org/10.1183/16000617.0096-2021)
2. Cateriano VP, Pasco JC. Bronquitis plástica como causa de obstrucción del tubo orotraqueal: a propósito de un caso. *Horiz Med* 2016;16(4):72-74 Doi: [10.24265/horizmed.2016.v16n4.11](https://doi.org/10.24265/horizmed.2016.v16n4.11)
3. Yoshida M, Miyahara Y, Orimo K et al. Eosinophil Extracellular Traps in the Casts of Plastic Bronchitis Associated With Influenza Virus Infection. *Chest* 2021;160(3):854-7. Doi: [10.1016/j.chest.2021.05.001](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.001)
4. Guimarães VA, Atik E, Castelli JB, Thomaz AM. Caso Clínico Asociación de Bronquitis Plástica a la Enteropatía Perdedora de Proteínas Tras Operación de Fontan. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(4):e57-e59. Doi: [10.1590/S0066-782X2010000400024](https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400024)
5. Sosa Ferrari S, Mejía Reyes G, Tabora L, Zaldivar G, Rodríguez JC. Bronquitis plástica. Caso clínico interesante. *Respirar* 2024;16(2):177-182. Doi: [10.55720/respirar.16.2.8](https://doi.org/10.55720/respirar.16.2.8)
6. Patel N, Patel M, Inja R, Krvavac A, Lechner AJ. Plastic Bronchitis in Adult and Pediatric Patients: A review of its Presentation, diagnosis, and treatment. *Mo Med* 2021;118(4):363-373.
7. Murashita M, Oyasu T, Kodate A et al. A case of plastic bronchitis with a remarkable response to steroids. *Respir Med Case Rep* 2023;43:101850. Doi: [10.1016/j.rmcr.2023.101850](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2023.101850)
8. Wang J, Tian L, Liu B. Plastic bronchitis secondary to thoracotomy in an adult: A case report. *Respir Med Case Rep* 2024;48:102021. Doi: [10.1016/j.rmcr.2024.102002](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2024.102002)
9. Li Y, Williams RJ, Dombrowski ND et al. Current evaluation and management of plastic bronchitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020;130. Doi: [10.1016/j.ijporl.2019.109799](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109799)
10. Hlutkina N, Sadadiwala MH, Mevawala HB. Plastic bronchitis and a novel management approach with streptokinase inhalation therapy: a case study. *Int J Res Med Sci* 2023;11(2):691-6. Doi: [10.18203/2320-6012.ijrms20230187](https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20230187)
11. Grizales CL, González LM, Castrillon MA et al. Plastic bronchitis: A case report. *Respir Med Case Rep* 2019;28. Doi:[10.1016/j.rmcr.2019.100876](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100876)
12. Chan WS, Yat E, Chan T. Plastic bronchitis with life-threatening respiratory failure: a case report. *Pediatric Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;10(1):7-10.
13. Xiong L, Rao X, Peng X et al. Management of Plastic Bronchitis Using α -Chymotrypsin: A Novel Treatment Modality. *Cureus* 2021;13(2):e13551. Doi: [10.7759/cureus.13551](https://doi.org/10.7759/cureus.13551)
14. Zhang J, Kang X. Plastic bronchitis associated with influenza virus infection in children: A report on 14 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(4):481-6. Doi: [10.1016/j.ijporl.2015.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.01.002)
15. Chan KPF, Fung KFK, Ho PL. Plastic Bronchitis in an Adult After COVID-19 Infection. *Mayo Clin Proc* 2024;99(8):1337-8. Doi: [10.1016/j.mayocp.2024.03.018](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.03.018)
16. O'Leary C, Itkin M, Roshkovan L et al. CT Features of Lymphatic Plastic Bronchitis in Adults: Correlation with Multimodality Lymphatic Imaging. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2022;4(2):e210048. Doi: [10.1148/ryct.210048](https://doi.org/10.1148/ryct.210048)
17. Rubin BK. Plastic Bronchitis. *Clin Chest Med* 2016;37(3):405-8. Doi: [10.1016/j.ccm.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.003)
18. Kari K, Tezuka J, Matsumoto T et al. Charcot-Leyden Crystals in Rapidly Progressing Plastic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(4):e54-5. Doi:[10.1164/rccm.202012-4374IM](https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4374IM)
19. Itkin MG, McCormack FX, Dori Y. Diagnosis and treatment of lymphatic plastic bronchitis in adults using advanced lymphatic imaging and percutaneous embolization. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(10):1689-96. Doi: [10.1513/AnnalsATS.201604-292OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201604-292OC)
20. Singhi AK, Vinoth B, Kuruvilla S, Sivakumar K. Plastic bronchitis. *Ann Pediatr Cardiol* 2015;8(3):246-8. Doi:[10.4103/0974-2069.164682](https://doi.org/10.4103/0974-2069.164682)

RECIBIDO:
2 septiembre 2024
APROBADO:
19 enero 2024

Fibrofoliculomas y enfermedad pulmonar quística: reporte de un caso

Fibrofolliculomas and Cystic Lung Disease: Case Report

Juliana Pineda-Ortega¹, Álvaro Cordero Solarte², Javier Iván Lasso Apraiz³

Juliana Pineda
<https://orcid.org/0000-0003-1752-3804>
Álvaro Cordero
<https://orcid.org/0009-0004-9487-4098>
Javier Lasso
<https://orcid.org/0000-0002-3061-5212>

Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá DC, Cundinamarca, Colombia.

AUTOR CORRESPONSAL:

Álvaro Cordero: alvaro-cordero@javeriana.edu.co

Resumen

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) es un desorden genético autosómico dominante, raro, caracterizado por lesiones cutáneas, quistes pulmonares, neumotórax espontáneos y tumores renales. Resulta de la mutación del gen de la foliculina (FLCN) ubicado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2). Se presenta el caso de un paciente de 63 años, con historia de 30 años de fibrofoliculomas y tricofoliculomas en cara y cuello, acompañado de quistes pulmonares y renales. Se confirma el diagnóstico mediante estudio genético que encuentra mutación en el gen FLCN. Por ser una enfermedad rara, conocer sus manifestaciones clínicas contribuye a diagnosticarla y hacer un seguimiento adecuado, siendo importante por el riesgo de neumotórax espontáneo y tumores malignos renales.

Palabras clave: síndrome Birt-Hogg-Dubé, neumotórax espontáneo, quistes pulmonares, foliculomas, tumores renales.

Abstract

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is a rare, autosomal dominant genetic disorder characterized by the development of skin lesions, lung cysts, spontaneous pneumothorax and kidney tumors. It results from the mutation in the folliculin gene (FLCN) located on the short arm of chromosome 17 (17p11.2). We present the case of a 63-year-old patient with a 30-year history of fibrofolliculomas and trichofolliculomas on the face and neck, accompanied by lung and kidney cysts. The diagnosis was confirmed by genetic testing, finding a mutation in the FLCN gene. Because it is a rare disease, knowing its clinical manifestations helps to diagnose it and perform adequate follow-up, which is important due to the risk of spontaneous pneumothorax and malignant kidney tumors.

Key words: Birt-Hogg-Dubé Syndrome, spontaneous pneumothorax, lung cysts, fibrofolliculomas, renal tumors.

Introducción

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) es una enfermedad rara de transmisión hereditaria, autosómica dominante, causada por la mutación en la línea germinal en el gen supresor de tumores FLCN, ubicado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2), que codifica a la proteína de la foliculina.¹ En 1977, Birt, Hogg y Dubé reportaron la triada de fibrofoliculomas, tricodiscomas y acrocordones; y en 2002 se identificó al gen FLCN como el responsable del SBHD.²

Se estima una prevalencia para la población general de 2 casos por millón, sin predilección por sexo.¹ Dado que es una enfermedad con transmisión autosómica dominante, su penetración es alta, pero la expresión es muy variable. Se ha implicado la alteración de la ruta de la proteí-

na mTOR dentro de los posibles causantes. Se sabe que FLCN interactúa con la proteína FINP1 y FINP2, que a su vez interactúan con la 5' adenosina monofosfato-activada proteína quinasa, una molécula clave que regula negativamente la actividad de mTOR. Las mutaciones que inactivan esta vía llevan a una desregulación del crecimiento celular y síntesis de proteínas, lo que potencia a los mecanismos moleculares implicados en SBHD.³

Las características clínicas principales incluyen manifestaciones cutáneas, pulmonares y renales, sin embargo, se han descrito otras menos frecuentes como tumores de parótida, tiroides y colon.⁴ A continuación se presenta un caso clínico de un hombre de 63 años con SBHD que debutó con múltiples tricofoliculomas y fibrofoliculomas generalizados.

Caso clínico

Hombre de 63 años con cuadro clínico de 30 años de evolución de aparición de múltiples lesiones cutáneas tipo pápulas pardas, otras eucrómicas, que han venido en aumento principalmente en cara, cuello y extremidades superiores, coalescentes, formando placas, algunas pediculadas. Se muestran lesiones tipo máculas y pápulas eucrómicas y pardas en cara, cuello, y antebrazos (Figura 1). Consultó en varias ocasiones por dermatología con aparición de más lesiones, con indicación de biopsia de dos sitios distintos de la cara que revelaban múltiples tricofoliculomas, fibrofoliculomas y acrocordones. Ante estos hallazgos y antecedentes de madre e hijo con lesiones similares, se sospechó SBHD. Se solicitó TAC de alta resolución de tórax (TAC-AR) con evidencia de quistes pulmonares (Figura 2) y resonancia magnética (RMN) de abdomen simple que documentó quistes renales simples.

Figura 1.

Manifestaciones cutáneas. A) Vista de frente del rostro, donde se evidencia con predominio en mejillas y dorso nasal múltiples pápulas, de superficie lisa, algunas pardas y otras eucrómicas; B) En zona retroauricular algunas pápulas pardas (flecha amarilla); C) Vista lateral de rostro, con pápulas pardas de superficie más rugosa (flecha amarilla); D) En cara palmar del antebrazo, múltiples máculas y placas eucrómicas y pardas.

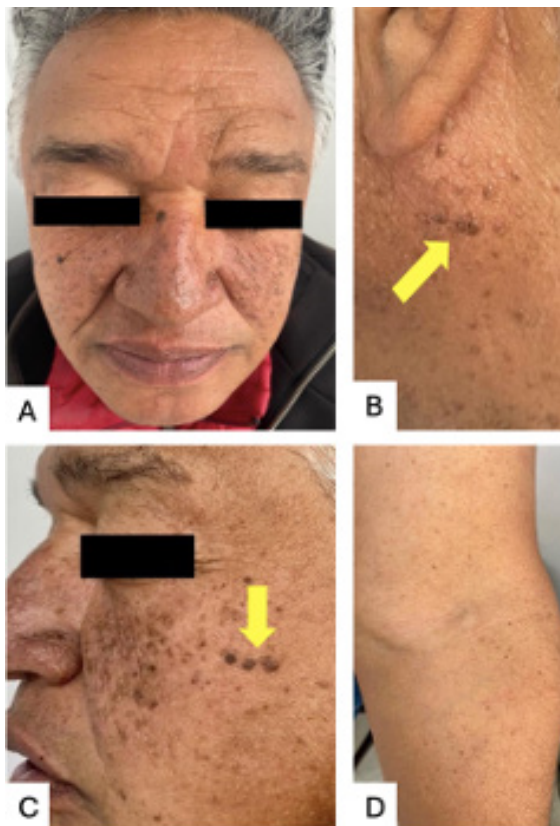
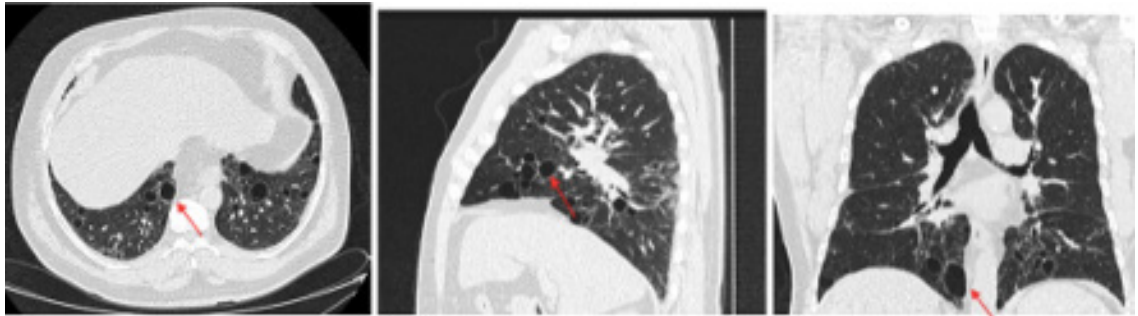


Figura 2.

TACAR de tórax, corte axial, sagital y coronal, respectivamente, que evidencia lesiones quísticas de tamaño variable, redondeados, bien definidos, de predominio basal y paramediastinal (flechas rojas).



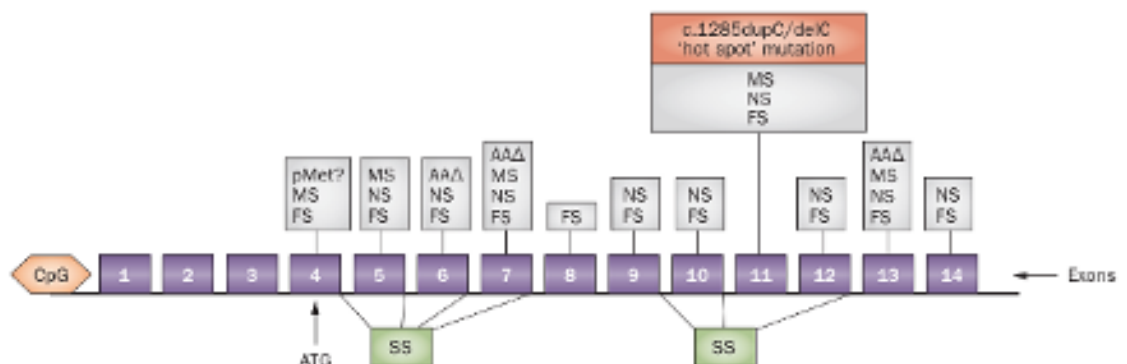
Fue valorado por genética quienes solicitaron realizar la secuenciación completa del gen FLCN. Se identificó una variante patogénica en estado de heterocigota en el gen FLCN c.1429C/T (p.Arg477*). Durante el seguimiento se realizaron pruebas de función pulmonar (espirometría pre y post broncodilatador, caminata de 6 minutos y difusión de monóxido de carbono) las cuales fueron normales y TAC-AR sin cambios. Hasta el momento el paciente no ha presentado neumotórax y los quistes pulmonares y renales se han mantenido estables.

Discusión

El SBHD es una enfermedad infrecuente, por anomalía del gen FLCN, con manifestaciones principalmente cutáneas, pulmonares y renales. No hay claridad sobre la patogénesis. Se han identificado más de 200 variantes patogénicas de la mutación del gen FLCN, sin tener una clara correlación con el fenotipo. Sin embargo, ha aumentado el número de quistes pulmonares en individuos que albergan mutaciones en el exón 9, así como más neumotórax en individuos portadores de variantes ubicadas en los exones 9 y 12 (Figura 3).⁵

Figura 3.

Mutaciones de la línea germinal FLCN responsables del síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD). Estructura del exón FLCN que muestra el espectro de tipos de mutación y su ubicación en todos los exones codificantes. Abreviaturas: AAΔ, delección de aminoácidos en el marco de lectura; ATG, codón iniciador; CpG, región promo



Modificado de: Nat Rev Urol. 2015 October ; 12(10): 558-569.

Las manifestaciones cutáneas se suelen presentar entre los 20 y 40 años, mientras que los quistes pulmonares suelen documentarse después de los 50 años, aunque es posible que aparezcan desde la niñez sin ser diagnosticados. Los tumores renales aparecen después de los 50 años.^{2,4} Todo como en el caso de nuestro paciente.

El uso generalizado de TAC-AR ha proporcionado un mejor reconocimiento de las lesiones quísticas, que se caracterizan por ser zonas hiperlúcidas bien delimitadas distribuidas a lo largo del parénquima pulmonar, y ha permitido un mejor abordaje de la enfermedad quística pulmonar.^{5,6} En la literatura, se reporta que los quistes pulmonares están presentes en hasta el 89% de las personas con SBHD y generalmente son múltiples, bilaterales, de predominio basal y paramediastinal. Además suelen ser pequeños (<1cm), ovalados, irregulares, bien circunscritos, de paredes delgadas y tamaño variable desde pocos milímetros hasta 2 cm o más. Los quistes grandes, cuando están presentes, son multiseptados y generalmente están en las bases. El parénquima pulmonar circundante suele ser normal. Pueden verse quistes subpleurales y cercanos a las cisuras. El número y el tamaño de los quistes en SBHD no progresan con el tiempo, a diferencia de otras enfermedades pulmonares quísticas difusas como la linfangioleiomiomatosis y la histiocitosis de células de Langerhans.⁷⁻⁹ Estos quistes confieren un riesgo 32 veces más alto que la población general para presentar neumotórax espontáneo.⁸ En el caso presentado, el paciente cursó con lesiones quísticas de tamaño variable, la mayor de 27 mm de diámetro, de predominio basal y paramediastinal.

La literatura actual sugiere que el neumotórax espontáneo ocurre en el 24-38% de los pacientes con SBHD, con una tasa de recurrencia de hasta el 75%.⁸ Generalmente la sospecha clínica de la enfermedad es por las manifestaciones cutáneas, pero se han reportado casos en los que la primera manifestación fue un neumotórax espontáneo. Geilswijk et al. reportaron una serie de 109 pacientes en la que 3 casos se presentaron en niños entre 13 y 14 años, siendo esta su primera manifestación clínica.¹⁰

A diferencia de otras enfermedades quísticas pulmonares, en este síndrome las pruebas de función pulmonar no se ven afectadas o, en caso de presentarse, es una alteración leve,⁷ como es el caso del paciente en mención, en el que las pruebas de caminata 6 minutos, espirometría pre y postbroncodilatador, y difusión con monóxido de carbono fueron normales. Es por esto que en el seguimiento de las manifestaciones pulmonares no es necesaria la realización rutinaria de las mismas.

Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por la presencia de fibrofoliculomas, tricofoliculomas y acrocordones. Las más frecuentes son los fibrofoliculomas, presentes en el 80-100% de los casos.⁵ Son lesiones papulares de color blanco, grisáceo, lisas, de 2-4 mm que aparecen en cara, pliegues nasales, pliegue nasolabial, pabellón auricular y área retroauricular, el cuello y el tronco.² En nuestro caso, se evidencia la presentación usual de estas lesiones tanto por sus características como su localización e historia natural, lo cual fue uno de los síntomas cardinales que orientaron al diagnóstico.

Con respecto a las manifestaciones renales, estas son las de mayor gravedad. Se presentan con una frecuencia aproximada del 30%, con un riesgo 7 veces mayor de presentar cáncer renal respecto a la población general. El más frecuente es el carcinoma de células renales cromóforo y patrón mixto de este último con oncocitoma, ambos con bajo riesgo de malignidad. El carcinoma renal de células claras es el tumor maligno que más se presenta. Benusiglio et al. reportaron una serie de 33 pacientes con SBHD y tumores renales, y encontraron que en un 9% de los casos se trataba de carcinoma renal de células claras.¹¹

Hasta el momento no hay tratamiento específico y no hay evidencia sobre el uso de inhibidores de mTOR. Las manifestaciones cutáneas se tratan de manera quirúrgica o láser, con alto riesgo de recurrencia.^{12,13}

En cuanto a medidas preventivas en estos pacientes, se debe evitar el consumo de cigarrillo, viajes en avión en caso de neumotórax reciente y se recomienda vacunación contra neumococo e influenza. En casos de documentación de neoplasia renal, se aconseja seguimiento con RMN abdominal simple cada 3 a 4 años. Los familiares en primer grado deben someterse a pruebas de genética molecular para identificar la enfermedad y la variante patógena específica de la familia.^{3,13}

Conclusión

En conclusión, el SBHD es una condición rara, generalmente de curso benigno, que se debe tener presente dentro del enfoque de la enfermedad pulmonar quística. El diagnóstico se hace con pruebas genéticas, se debe hacer diagnóstico diferencial dependiendo de las manifestaciones del paciente; y el seguimiento se hace de forma multidisciplinaria, con la participación de especialidades como dermatología, neumología, urología, nefrología y genética.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: ACS, JPO: escritura. ACS, JPO, JILA: revisión.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Muller ME, Daccord C, Taffé P, Lazor R. Prevalence of Birt-Hogg-Dubé Syndrome Determined Through Epidemiological Data on Spontaneous Pneumothorax and Bayes Theorem. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:631168. Doi:10.3389/FMED.2021.631168/BIBTEX.
2. Tong Y, Schneider JA, Coda AB, Hata TR, Cohen PR. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: A Review of Dermatological Manifestations and Other Symptoms. *Am J Clin Dermatol* 2017;19(1):87-101. Doi:10.1007/S40257-017-0307-8.
3. Dal Sasso AA, Belém LC, Zanetti G et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med* 2015;109(3):289-296. Doi:10.1016/J.RMED.2014.11.008.
4. Sattler EC, Steinlein OK, Adam MP et al. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. [Consultado 5 dic 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301695/>
5. Daccord C, Good JM, Morren MA, Bonny O, Hohl D, Lazor R. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Eur Resp Rev* 2020;29(157):1-14. Doi:10.1183/16000617.0042-2020.
6. Hu X, Zhang G, Chen X, Xu KF. Birt-Hogg-Dubé syndrome in Chinese patients: a literature review of 120 families. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):1-8. Doi:10.1186/S13023-021-01848-8/TABLES/3.
7. Bock K, Lohse Z, Madsen PH, Hilberg O. Birt-Hogg-Dubé syndrome: spontaneous pneumothorax as a first symptom. *Case Reports* 2018;2018:bcr-2017-219979. Doi:10.1136/BCR-2017-219979.
8. Gupta N, Kopras EJ, Henske EP et al. Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(5):706-713. Doi:10.1513/ANNALSATS.201611-886OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF.
9. Aquilina G, Caltabiano DC, Galioto F et al. Cystic Interstitial Lung Diseases: A Pictorial Review and a Practical Guide for the Radiologist. *Diagnostics* 2020;10:346. Doi:10.3390/DIAGNOSTICS10060346.
10. Geilswijk M, Bendstrup E, Madsen MG, Sommerlund M, Skytte AB. Childhood pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome: A cohort study and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6(3):332-338. Doi:10.1002/MGG3.373.
11. Benusiglio PR, Giraud S, Deveaux S et al. Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):163. Doi:10.1186/S13023-014-0163-Z/FIGURES/1.
12. Lakhani DA, Winkler L, Lisle M. Birt-Hogg-Dubé syndrome: case report and brief review of the literature. *Radiol Case Rep* 2021;17(1):250-253. Doi:10.1016/j.radcr.2021.10.052
13. Osejo Betancourt M, Saavedra A, Sánchez EA, Milena Callejas A, Díaz Santos G. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: afectación pulmonar en 2 casos. *Rev Am Med Resp* 2022;22(3):230-234. Doi:10.56538/AYZJ1070.

RECIBIDO:
30 septiembre 2024
APROBADO:
10 enero 2025

Poliangeítis granulomatosa con eosinofilia: reporte de caso

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: a Case Report

Julia Zoucas Nunes de Souza¹, Isabel Maria Lopes¹, Marina Adriani Zoucas²

Julia Zoucas Nunes de Souza
<https://orcid.org/0009-0003-9113-2825>
Isabel Maria Lopes
<https://orcid.org/0009-0005-5015-3739>
Marina Adriani Zoucas
<https://orcid.org/0009-0000-1147-4613>

1. Faculdade de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

AUTOR CORRESPONSAL:

Julia Zoucas Nunes de Souza, juzoucas@gmail.com

Resumen

La poliangeítis granulomatosa con eosinofilia es una forma rara de vasculitis asociada a anticuerpos antineutrófilo citoplasmático que afecta vasos pequeños y medianos, asociada con granulomas eosinofílicos extravasculares, eosinofilia periférica y asma. Los autores presentan un caso de un hombre de 68 años, con asma de inicio tardío, rinosinusitis y eosinofilia. La fase de vasculitis se caracterizó por síntomas constitucionales, neuropatía periférica y una púrpura palpable. Se detectaron anticuerpos antineutrófilo citoplasmático. Después de 5 años de tratamiento con corticosteroides y metotrexato, se produjo una recaída y el paciente fue internado debido a arritmia, neumonitis y nódulos pulmonares pequeños, una manifestación pulmonar poco común.

Palabras clave: poliangeítis granulomatosa con eosinofilia, asma, eosinofilia, vasculitis.

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis is a rare form of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis of small and medium vessels, associated with extravascular eosinophilic granulomas, peripheral eosinophilia and asthma. The authors present a case of a 68-year-old male, with late-onset asthma, rhinosinusitis and eosinophilia. A vasculitis phase was characterized by constitutional symptoms, peripheral neuropathy and a palpable purpura. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies were present. After 5 years of treatment, with corticosteroids and methotrexate, relapsed occurred and the patient was admitted due to arrhythmia, pneumonitis and small pulmonary nodules - an uncommon pulmonary manifestation.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, asthma, eosinophilia, vasculitis.

Introducción

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA), previamente conocida como síndrome de Churg-Strauss, es una enfermedad multisistémica mediada por el sistema inmunológico, una forma rara de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). No se ha identificado una etiología clara. Se estima una incidencia anual de EGPA entre 0,5 y 4,2 por millón.¹

El nombre y la definición de esta vasculitis sistémica fueron revisados en la segunda Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill (CHCC) en 2012. El epónimo «síndrome de Churg-Strauss» fue reemplazado por «EGPA» y se definió como una inflamación granulomatosa necrotizante rica en eosinófilos que afecta el tracto respiratorio, junto con una vasculitis necroti-

zante que compromete vasos pequeños a medianos, asociada a asma y eosinofilia. La EGPA se incluyó en el grupo de vasculitis asociadas a ANCA.²

En un estudio retrospectivo del Grupo de Estudio Francés de Vasculitis, el ANCA positivo estuvo presente en alrededor de dos tercios de los pacientes con EGPA. En ese estudio, con 383 pacientes, al momento del diagnóstico, el 91,1% presentaba asma; otras manifestaciones incluían neuropatía periférica, compromiso de oídos, nariz y garganta, lesiones cutáneas, infiltrados pulmonares y miocardiopatía.³

La EGPA típicamente se presenta en tres fases. Inicialmente, una fase alérgica, seguida de una fase eosinofílica que puede causar afectación pulmonar, cardíaca y gastrointestinal; y finalmente, una tercera fase marcada por la presencia de vasculitis (púrpura, neuropatía periférica y glomerulonefritis).¹ Los médicos deben considerar el diagnóstico de EGPA en pacientes con asma, generalmente de inicio en la edad adulta, con síntomas nasales, eosinofilia y vasculitis sistémica.

Caso clínico

Un paciente masculino de 68 años ha presentado infecciones respiratorias recurrentes, caracterizadas por rinosinusitis, desde 2005. En ese momento, fue tratado con múltiples regímenes de antibióticos y corticosteroides nasales. La tomografía computarizada (TC) de senos paranasales mostró hallazgos consistentes con poliposis nasal. En 2011, notó una disminución significativa en la audición, y una evaluación reveló hipoacusia neurosensorial bilateral y un síndrome vestibular irritativo.

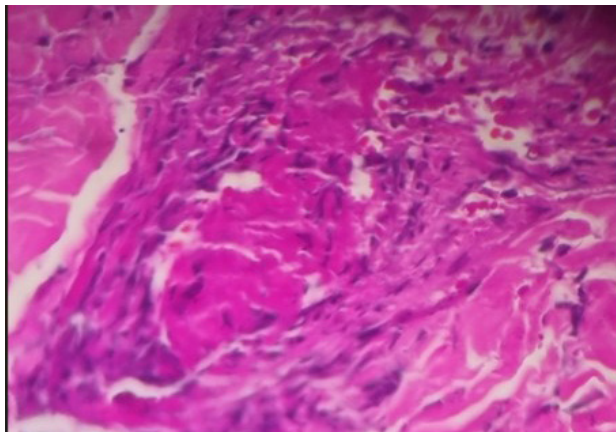
En enero de 2017, a los 61 años, desarrolló síntomas compatibles con asma, con espirometría que mostró un trastorno ventilatorio moderado con un FEV₁ del 57%. Fue tratado con salmeterol y fluticasona a una dosis de 25 mcg/250 mcg, con una mejoría parcial de los síntomas respiratorios, requiriendo un aumento en la dosis de corticosteroides.

En noviembre de 2017, fue hospitalizado durante la epidemia de chikunguña debido al empeoramiento de los síntomas respiratorios, además de fatiga extrema, poliartritis, trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo, una lesión cutánea en el miembro inferior derecho consistente con vasculitis y parestesias en los miembros inferiores.

En el examen físico, se encontraron nódulos subcutáneos en las extremidades inferiores, dolor a la compresión de los senos faciales y sibilancias difusas en la auscultación pulmonar. Los hemogramas mostraron eosinofilia de hasta el 49%; ANCA 1/80, con un patrón perinuclear; serología para chikunguña: negativa; biopsia cutánea: vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños y medianos (Figura 1). La electroneuromiografía mostró neuropatía sensorial axonal distal en los miembros inferiores. Se administró terapia con glucocorticoides en pulsos con una respuesta favorable, y se dio de alta con metotrexato y corticosteroides orales.

Figura 1.

Biopsia de piel: vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños y medianos.

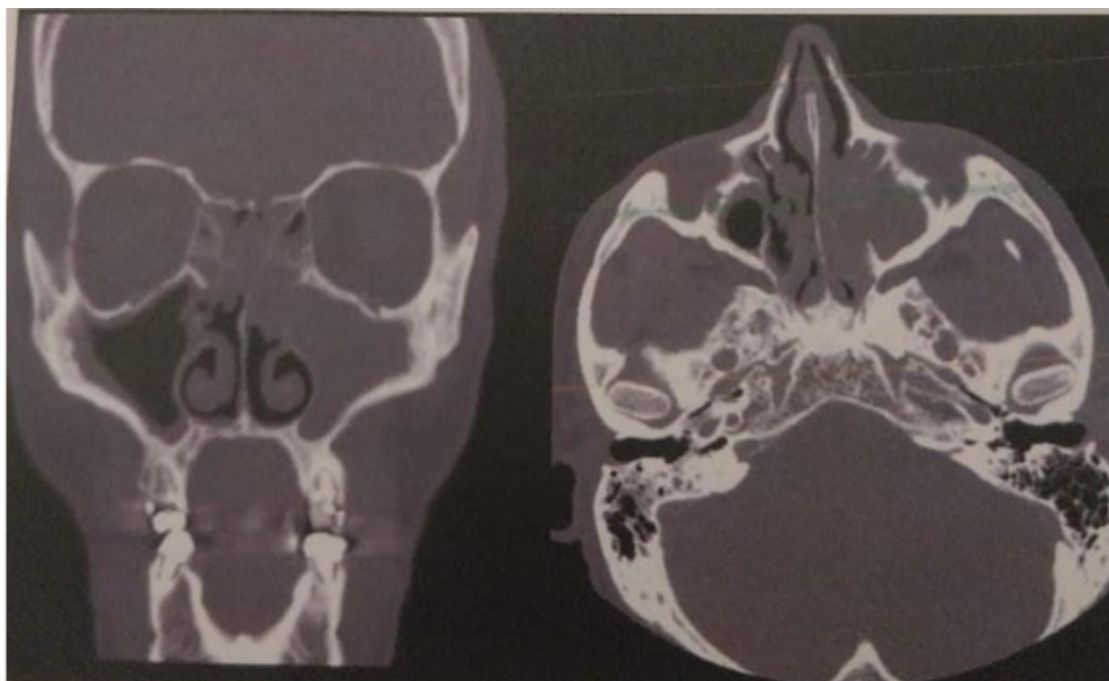


A pesar de ser tratado con altas dosis de metotrexato (20 mg/semana), prednisona (20 mg/día) y salmeterol + fluticasona continuó presentando síntomas de sinusitis recurrente, asma, eosinofilia y marcadores inflamatorios elevados.

En 2022, fue nuevamente hospitalizado debido a fibrilación auricular, eosinofilia marcada, un empeoramiento significativo de la vasculitis y 2 nódulos pulmonares, uno con cavitación. Las alteraciones en la tomografía computarizada incluyeron cambios en el parénquima pulmonar y los senos paranasales: la TC de senos paranasales mostró una apariencia polipoide, ocupando los tercios superiores de las cavidades nasales y obliterando los meatos medios. Obliteración completa del seno maxilar izquierdo y obliteración parcial de las celdas etmoidales, senos frontal y esfenoidal (Figura 2). La TC de tórax de 12/2022 mostró opacidades periféricas en vidrio deslustrado, un nódulo sólido subpleural (7,5 x 7 mm) en el lóbulo medio y un nódulo sólido con área de excavación excéntrica que mide 1,4 x 1,3 cm en el lóbulo inferior derecho. Colectivamente, los hallazgos sugieren alteraciones secundarias a EGPA en el contexto clínico.

Figura 2.

TC de senos paranasales de 2023. Obliteración completa del seno maxilar izquierdo y obliteración parcial de las celdas etmoidales, senos frontal y esfenoidal. Apariencia polipoide ocupando los tercios superiores de las cavidades nasales y obliterando los meatos medios.



Nuevamente, se administró terapia con glucocorticoides en pulsos, con una respuesta favorable, y se dio de alta con salmeterol y fluticasona, metotrexato, corticosteroides orales y medicamentos para la fibrilación auricular.

Desde entonces, ha sido necesario mantener metotrexato a la dosis máxima (25 mg/semana) con el objetivo de intentar reducir las dosis de corticosteroides orales. Sin embargo, el asma ha permanecido difícil de controlar, con sinusitis recurrente y alteraciones de laboratorio, incluyendo marcadores inflamatorios elevados y eosinofilia. Se añadió azatioprina al esquema terapéutico; sin embargo, tras un corto período, fue suspendida debido al aumento de enzimas pancreáticas, un efecto secundario común de este medicamento.

Debido a la falta de control terapéutico y considerando que se trata de un paciente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis grave, que involucra compromiso vascular, vías respiratorias superiores e inferiores, y afectación neurológica, refractaria al tratamiento estándar con

dos inmunosupresores, además de ser dependiente de corticosteroides, decidimos iniciar mepolizumab a una dosis de 300 mg por vía subcutánea cada 4 semanas.

La TC de tórax de control tras 12 meses (12/2023) mostró que los nódulos en el lóbulo medio y el lóbulo inferior derecho permanecieron del mismo tamaño, excepto por un área cavitaria que se amplió (Figura 3b).

La TC de tórax de control tras 19 meses (05/2024) reveló que el nódulo en el lóbulo medio y la lesión cavitaria pulmonar en el lóbulo inferior derecho no mostraron cambios significativos (Figura 3c).

Figura 3a.

La tomografía computarizada (TC) de tórax de 12/2022 mostró opacidades periféricas en vidrio deslustrado, un nódulo sólido subpleural (7,5 x 7 mm) en el lóbulo medio y un nódulo sólido con área de excavación excéntrica que mide 1,4 x 1,3 cm en el lóbulo inferior derecho.

Figura 3b.

En el control de la TC de tórax después de 12 meses (12/2023): el nódulo en el lóbulo medio y en el lóbulo inferior derecho mantenían el mismo tamaño, excepto por un aumento en el área cavitada.

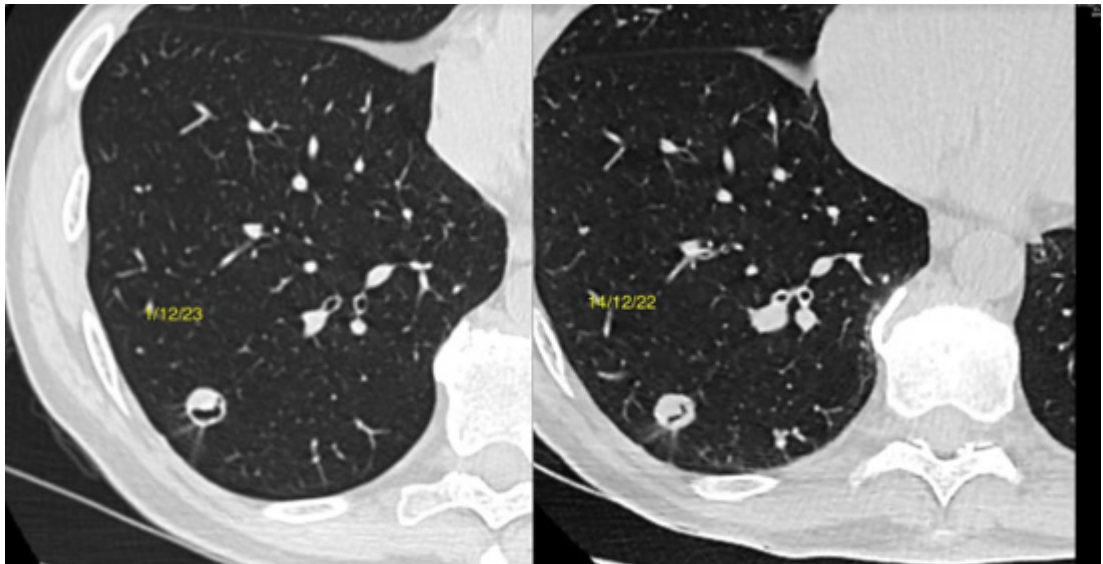


Figura 3c.

Control de TC de tórax después de 19 meses (05/2024): el nódulo en el lóbulo medio y la lesión cavitaria en el lóbulo inferior derecho no presentan cambios significativos.



Discusión del caso

Los pacientes con EGPA (granulomatosis eosinofílica con poliangeítis) presentan síntomas clínicos inespecíficos como fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso. Las manifestaciones pulmonares dominan claramente el cuadro clínico, con ataques de asma difíciles de controlar y la presencia de infiltrados pulmonares. La mononeuritis múltiple es la segunda manifestación más común, ocurriendo en el 70% de los pacientes. La rinosinusitis se observa en el 60% de los casos y a menudo aparece en una fase temprana de la enfermedad. El compromiso cardíaco es una causa importante de mortalidad. Las lesiones cutáneas, como púrpura y nódulos subcutáneos, son comunes. El hallazgo de laboratorio más notable es la eosinofilia $>1,000$ células/mm³.

La posibilidad de EGPA debe considerarse en casos de asma refractaria y eosinofilia significativa tras descartar otras causas, como la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, neumonía eosinofílica, aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes hipereosinofílicos.

En países de América Latina, siempre se debe descartar la presencia de parasitosis intestinal. También se deben excluir otras causas de vasculitis, especialmente la poliarteritis nodosa y la granulomatosis de Wegener.

Nuestro caso presenta más de cuatro de los seis criterios del síndrome de Churg-Strauss establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990: asma, eosinofilia en sangre ($>10\%$ del recuento total de leucocitos), sinusitis paranasal, infiltrados pulmonares, polineuropatía periférica y una biopsia con la presencia de eosinófilos extravasculares.⁴ Los hallazgos más comunes en la TC incluyen consolidación del espacio aéreo u opacidades en vidrio esmerilado, líneas septales y engrosamiento de la pared bronquial.⁵

La TC de senos paranasales reveló sinusitis crónica, y las tomografías seriadas de tórax mostraron infiltrados pulmonares con atenuación parcheada en vidrio deslustrado, lo que sugiere enfermedad pulmonar eosinofílica y nódulos pulmonares (1-3 cm), uno de ellos con cavitación.

En el pulmón, la biopsia de las opacidades parenquimatosas parece mostrar una mezcla de granulomas necrotizantes, neumonía eosinofílica y vasculitis granulomatosa. Los granulomas necrotizantes consisten en microabscesos eosinofílicos o focos necróticos, análogos al hallazgo de microabscesos neutrofilicos en la granulomatosis con poliangeítis (GPA).⁶

La primera opción de tratamiento para la EGPA implica glucocorticoides sistémicos. Generalmente, se introduce un medicamento inmunomodulador, determinado por la gravedad de la enfermedad y los órganos afectados.

La EGPA no severa se caracteriza por la ausencia de manifestaciones que pongan en peligro la vida o los órganos, como el compromiso cardíaco, renal o neurológico. En estos pacientes, las manifestaciones más comunes incluyen rinosinusitis, asma, neumonía eosinofílica, infiltrados pulmonares eosinofílicos transitorios o síntomas sistémicos leves, como erupciones cutáneas simples, fiebre de bajo grado o fatiga, que son manejables y no representan una amenaza significativa en comparación con las manifestaciones más severas.

Para adultos con EGPA no severa, se recomienda añadir mepolizumab o benralizumab a los glucocorticoides, en lugar de añadir ciclofosfamida o rituximab, que se prefieren para pacientes con enfermedad severa.

Otras alternativas de medicamentos para pacientes con EGPA no severa pueden incluir metotrexato, azatioprina o micofenolato, asociados con glucocorticoides.

Conclusión

Los nódulos pulmonares son poco comunes en la EGPA, pero cuando están presentes, suelen ser pequeños. Las áreas de cavitación en los nódulos son raras y pueden representar microabscesos eosinofílicos o focos necróticos; se debe considerar la coexistencia de otras patologías.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: JZNS: revisión y edición, curaduría de datos, escritura. IML: administración del proyecto, análisis formal, supervisión. MAZ: investigación, redacción.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev* 2023;22(1):103219. Doi: 10.1016/j.autrev.2022.103219.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013;65: 1–11. Doi: 10.1002/art.37715.
3. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65:270–81. Doi: 10.1002/art.37721.
4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1094-100. Doi: 10.1002/art.1780330806.
5. Silva CI, Müller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2005;20(2):74-80. Doi: 10.1097/01.rti.0000155268.00125.de.
6. Ambrogi E, Cavazza A, Smith ML, Graziano P. Pulmonary pathology in vasculitis. *Pathologica* 2024;116:93-103. Doi: 10.32074/1591-951X-988.