



Revista SOCAMPAR

Patología del tórax

Volumen 8

Número 2

Julio 2023

Revista

SOCAMPAR

Patología del tórax

Órgano oficial de la Sociedad Castellano-Manchega de Patología Respiratoria

Comité editorial

Raúl Godoy Mayoral	Carlos Bujalance Cabrera
Carlos Alberto Rombolá	José Gallardo Carrasco
María Eugenia Casado López	Encarnación López Gabaldón
Raúl Hidalgo Carvajal	Francisco Javier Agustín Martínez
Javier Cruz Ruiz	

Editor y maquetador

Sergio García Castillo

Comité asesor

Aurelio Arnedillo Muñoz	Aurelio L. Wangüemert Pérez
Esther Barreiro Portela	José Antonio Rodríguez Montes
Felipe Villar Álvarez	Jesús M. Culebras

La recepción de un trabajo por la revista no implica su publicación. El autor será informado del proceso de evaluación. La presentación de un trabajo a la revista supone el permiso para la publicación y difusión por parte de ésta del autor. El autor debe manifestar que su trabajo respeta los derechos de autor de terceros.

<http://www.revista-socampar.com>

<http://www.socampar.com>

SOCAMPAR

Sociedad Castellano-Manchega de Patología Respiratoria

Presidente: Raúl Godoy Mayoral

Vicepresidente: Antonio Francisco Honguero Martínez

Tesorera: Rosario Vargas González

Secretaría: Raúl Hidalgo Carvajal

Vocales:

Albacete: Javier Cruz Ruiz

Ciudad Real: Carlos Bujalance Cabrera

Cuenca: María Eugenia Casado López

Guadalajara: Diego Morena Vallés

Toledo: Encarnación López Gabaldón

Vocal de enfermería: Margarita Morales García

Vocal de residentes: Alejandro Golfe Bonmatí

Webmaster:

Francisco Javier Agustín Martínez



ÍNDICE

EDITORIAL

- SOCAMPAR y cursos universitarios posgrado (experto y especialista) 31**
SOCAMPAR and postgraduate university courses (expert and specialist)

Godoy Mayoral R

ORIGINAL

- Papel del EBUS lineal en el diagnóstico de metástasis de neoplasia extrapulmonar en Castilla-la Mancha 33**
Role of Linear EBUS in the Diagnosis of Extrapulmonary Neoplastic Metastasis in Castilla-la Mancha

Alejandro Golfe Bonmatí, Marina Alcaraz Barcelona, Álvaro Hurtado Fuentes, Javier Cruz Ruíz, Patricia López Miguel, Jesús Jiménez López, Wanda Almonte Batista, Raúl Godoy Mayoral, Ana Núñez Ares

REVISIÓN

- Fibrosis pulmonar familiar. Conociendo lo desconocido 41**
Family Pulmonary Fibrosis. Knowing the Unknown

Diego Morena Valles, Jesús Fernández Francés, Carolina Campos Pérez, María Castillo García, José Luis Izquierdo Alonso

ARTÍCULO ESPECIAL

- La EPOC en Castilla la Mancha: ¿un desafío de recursos y prioridades? 45**
Necesidad de una estrategia integral para mejorar el manejo de la EPOC en Castilla la Mancha
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Castilla-La Mancha: A Challenge of Resources and Priorities?
The Need for an Integrated Strategy to Improve COPD Management in Castilla-La Mancha

José Luis Izquierdo, Raul Piedra, Raul Godoy

CASOS CLÍNICOS

- Más allá de la tos 49**
Beyond cough

Rodríguez Martínez, C; Cordero Bernabé, R; Carrión Pérez, A. I; Haus Ortiz, P; Molina Cano, A

- Diagnostico por ecobroncoscopia de sarcoidosis pulmonar inducida por fármacos en paciente con melanoma maligno 53**
Endobronchial ultrasound diagnosis of drug-induced pulmonary sarcoidosis in a patient with malignant melanoma

Rojas-Tula DG; Bravo Nieto JM; Prato Varela JO.



EDITORIAL

SOCAMPAR y cursos universitarios posgrado (experto y especialista) **SOCAMPAR and postgraduate university courses (expert and specialist)**

Autor: Raúl Godoy Mayoral

Uno de los objetivos de la SOCAMPAR es la difusión del conocimiento en patología respiratoria. El mismo conocimiento hace resaltar la importancia de esta patología y ayuda en la prevención de las enfermedades de las que nos ocupamos.

La Sociedad hace cursos, jornadas, sesiones, realiza publicaciones en forma de libros. La misma revista es un instrumento de difusión, de formación y divulgación.

Desde hace unos años hay 3 cursos en la universidad de Castilla-La Mancha en los que la SOCAMPAR y sus socios tienen una especial participación.

El primero de ellos fue el Especialista en Fisiopatología y función pulmonar. Es un curso posgrado de 32 créditos ECTS en el que se hace un recorrido sobre las bases fisiopatológicas del funcionamiento pulmonar, sobre las pruebas que se utilizan (espirometría, pletismografía...), sobre las posibilidades de desarrollo y, todo ello, desde un punto de vista práctico con múltiples ejercicios. El curso es principalmente online y el objetivo es la formación y facilitar el interés en estos laboratorios, por eso se pidió que, a cambio de la participación de nuestros socios como profesorado, el precio debía de ser lo más ajustado posible. Va dirigido a médicos que tienen relación con la patología pulmonar, enfermeras y fisioterapeutas. Es un curso fundamental y le avalan dos años de vida, este año será su tercera edición.

El segundo fue el Especialista en tabaquismo y ha sido gracias al apoyo de la Facultad de Farmacia. Este se dirige

a todos los profesionales que tengan relación con los pacientes fumadores. Es un curso multidisciplinar e interdisciplinar como no hay otro en toda la esfera nacional española. Participan especialistas de muy diferentes entornos y da una visión amplia de la patología tabáquica y cómo abordarla desde muy diferentes ángulos. Son 30 créditos ECTS, online y el precio también se ajustado porque se pretende difundir el conocimiento al más bajo costo posible. Dirigido a médicos, neumólogos, cardiólogos, generales, internistas, geriatras, urgenciólogos, farmacéuticos, psicólogos, enfermeros, fisioterapeutas, y todo el resto de los profesionales de la salud.

El tercer curso es nuevo. Es un Experto en Enfermedad Fibrosante Pulmonar (15 créditos ECTS). Es el más específico de todos, ya que se dirige a especialistas en neumología, interna, primarias, intensivistas, geriatras, reumatólogos, farmacéuticos, cirujanos torácicos, anatomatólogos y enfermería especializada en patología pulmonar. Trata sobre las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes desde un punto de vista interdisciplinar. Participan especialistas de la SOCAMPAR y miembros del comité de enfermedades intersticiales del hospital de Albacete. Es un curso único y muy interesante.

Estos tres cursos computan en todas las bolsas y ofrecen la posibilidad de aprender y practicar. Los socios de la SOCAMPAR disfrutan de un precio algo menor aún.

¡¡Apuntaos!!

Gracias por vuestro apoyo.

Dr. Raúl Godoy Mayoral
Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
Presidente de SOCAMPAR



ORIGINAL

Papel del EBUS lineal en el diagnóstico de metástasis de neoplasia extrapulmonar en Castilla-la Mancha

Role of Linear EBUS in the Diagnosis of Extrapulmonary Neoplastic Metastasis in Castilla-la Mancha

Alejandro Golfe Bonmatí, Marina Alcaraz Barcelona, Álvaro Hurtado Fuentes, Javier Cruz Ruiz, Patricia López Miguel, Jesús Jiménez López, Wanda Almonte Batista, Raúl Godoy Mayoral, Ana Núñez Ares.

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Resumen:

Introducción: Las adenopatías mediastínicas o hiliares son una manifestación frecuente en los pacientes con neoplasias primarias extrapulmonares (NE) siendo las neoplasias que más comúnmente las producen los tumores de cabeza y cuello, de mama y genitourinarios. El papel de la ecobroncoscopia Lineal (EBUS-L) en el diagnóstico de estas adenopatías se ha evaluado con resultados de sensibilidad variable (81-95%) en distintos estudios.

El principal objetivo del estudio es valorar la utilidad del EBUS-L en el diagnóstico de metástasis de NE en nuestro medio, siendo centro de referencia.

Material y métodos: Estudio descriptivo prospectivo desde Enero 2011 a Diciembre 2021, que incluyó a 1052 pacientes a los que se les realizó EBUS-L. 155 pacientes (14.73%) habían sido previamente diagnosticados de neoplasia maligna de órgano sólido extrapulmonar o presentaban sospecha de esta, y desarrollaron adenopatías mediastínicas durante su seguimiento, solicitando y realizándose EBUS-L con fines de diagnósticos.

Resultados: Un total de 155 casos consecutivos con sospecha y/o diagnóstico final de metástasis de NE fueron seleccionados según hallazgos radiológicos. Los pacientes tienen una edad media de 63 ± 12 años. 141 pacientes (91%) tenían antecedentes clínicos de NE previa. Se puncionaron 192 adenopatías sospechosas de malignidad, con un diámetro medio de $12\pm 0,6$ mm. Los resultados del EBUS-L revelaron malignidad en 90 pacientes (58,1%), 76 de ellos positivos para NE (49%). El 60% de las muestras fueron negativas y 5 (3,3%) no suficientes para diagnóstico. Hubo diferencias significativas entre adenopatías positivas y negativas en años desde diagnóstico de NE ($3,3\pm 3,6$ vs $5,7\pm 7$), SUV máximo ($7,4\pm 4,2$ vs $4,1\pm 3,4$), tamaño ($1,6\pm 0,7$ vs $1,2\pm 0,7$) y características ecográficas. La sensibilidad del EBUS-L en el diagnóstico de NE fue 92% (76/82) y el VPN 90% (59/65), con una precisión diagnóstica del 96%.

Conclusión: El EBUS-L es una técnica rentable y segura en el diagnóstico de metástasis ganglionares de NE, siendo recomendable como primera prueba a realizar en el diagnóstico histopatológico de adenopatías mediastínicas o hiliares en pacientes con NE.

Palabras clave: EBUS; metástasis; neoplasia extrapulmonar.

Resume:

Introduction: Mediastinal or hilar lymphadenopathies are a common manifestation in patients with extrapulmonary primary neoplasms (EN), with head and neck tumors, breast tumors, and genitourinary tumors being the most common causes. The role of Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of these lymphadenopathies has been evaluated in various studies with variable sensitivity results ranging from 81% to 95%. The main objective of this study is to assess the utility of EBUS-TBNA in the diagnosis of EN metastases in our center, which is a reference center.

Materials and Methods: This is a prospective descriptive study conducted from January 2011 to December 2021, which included 1052 patients who underwent EBUS-TBNA. Among them, 155 patients (14.73%) had been previously diagnosed with extrapulmonary solid organ malignancy or were suspected to have it, and they developed mediastinal lymphadenopathies during their follow-up, leading to the request and performance of EBUS-TBNA for diagnostic purposes.

Results: A total of 155 consecutive cases with suspected and/or final diagnosis of EN metastases were selected based on radiological findings. The patients had a mean age of 63 ± 12 years. 141 patients (91%) had a clinical history of previous EN. A total of 192 suspicious lymph nodes with a mean diameter of 12 ± 0.6 mm were punctured. The results of EBUS-TBNA revealed malignancy in 90 patients (58.1%), with 76 of them testing positive for EN (49%). 60% of the samples were negative, and 5 (3.3%) were insufficient for diagnosis. There were significant differences between positive and negative lymph nodes in terms of years since EN diagnosis (3.3 ± 3.6 vs 5.7 ± 7), maximum standardized uptake value (SUVmax) (7.4 ± 4.2 vs 4.1 ± 3.4), size (1.6 ± 0.7 vs 1.2 ± 0.7), and ultrasound characteristics. The sensitivity of EBUS-TBNA in diagnosing EN was 92% (76/82), with a negative predictive value (NPV) of 90% (59/65), and a diagnostic accuracy of 96%.

Conclusion: EBUS-TBNA is a cost-effective and safe technique in the diagnosis of lymph node metastases from EN, and it is recommended as the first test to be performed for histopathological diagnosis of mediastinal or hilar lymphadenopathies in patients with EN.

Keywords: EBUS; metastasis; extrapulmonary neoplasm.

Introducción:

La ecobroncoscopia Lineal (EBUS-L) es un procedimiento seguro y mínimamente invasivo que permite al broncoscopista evaluar ecográficamente y en tiempo real las posibilidades diagnósticas de la patología mediastínica e hilar^{1,2,3} pudiéndose realizar bajo sedación consciente y siendo las complicaciones, si se observan, mínimas y autolimitadas^{4,5}.

La *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society Joint Statement on Interventional Pulmonology* establece que el personal en iniciación de la técnica debe realizar al menos 40 procedimientos en un entorno supervisado, y 25 procedimientos deben hacerse anualmente para mantener competencias^{1,6}.

A pesar de que el cáncer de pulmón es el mayor representante de las adenopatías intratorácicas¹, estas no siempre son de origen maligno, ya que las enfermedades granulomatosas o las neumoconiosis puede ser causa y/u origen de estas adenopatías^{3,6-8}. Las metástasis mediastínicas de neoplasias extrapulmonares (NE) son hallazgos menos comunes, viéndose en un 30% de estas NE^{9,10}, y representando una etapa avanzada de cáncer y un mal pronóstico en la mayoría de los procesos neoplásicos subyacentes. Es por esto, por lo que la identificación y diagnóstico temprano de estas metástasis es importante para la estrategia de tratamiento y el pronóstico de estos pacientes^{9,11,12}.

Estudios de imagen, incluida la tomografía computarizada con tomografía por emisión de positrones (PET-TC)¹³⁻¹⁶, están actualmente disponibles para la detección de metástasis mediastínicas. Sin embargo, estas modalidades a menudo se consideran insuficientes para tomar una decisión clínica y terapéutica puesto que no permiten tener una confirmación citohistológica^{9,11,13,17}. Aunque la mediastinoscopia sigue siendo el gold-standard para la evaluación del mediastino^{7,8,18,19}, la utilidad de EBUS-L para la evaluación de las adenopatías mediastínicas en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis o tuberculosis^{11,20-22}, en procesos neoplásicos como el linfoma, y, sobre todo, en la estadificación del cáncer de pulmón^{1,23}, ha sido extensamente reportada, refutada y reconocida en numerosas guías clínicas de carácter nacional e internacional^{1,5,19}. Además, en los últimos años se ha consolidado también como una herramienta útil en el diagnóstico de sospecha de metástasis de NE, utilizándose de manera habitual como primera prueba diagnóstica invasiva para la caracterización de las adenopatías mediastínicas e hiliares de origen incierto^{9,12,13}.

Recientemente, muchos estudios se han centrado en el elevado rendimiento diagnóstico de la combinación de la tomografía por emisión de positrones con 2-desoxi-2-flúor-18-fluoro-D-glucosa (18FDG PET-TC) y el EBUS-L en el diagnóstico, estadificación,

reestadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento de metástasis ganglionares mediastínicas e hiliares de NE^{14,20,24}.

En este estudio se pretende valorar la utilidad del EBUS-L en el diagnóstico de adenopatías mediastínicas e hiliares en pacientes con NE, presentando resultados de sensibilidad variable (81-95%) en anteriores estudios⁹. Además, se pretende determinar la etiología y la prevalencia de malignidad en las adenopatías puncionadas y correlacionar los resultados de estas con las distintas características morfológicas y ecogénicas, para de esta manera aumentar la eficacia diagnóstica de la prueba.

Material y métodos:

Se trata de un estudio observacional de casos consecutivos, de carácter prospectivo, donde se incluye a todos los pacientes consecutivos a los que se le ha realizado EBUS-L solicitada por los diferentes servicios y hospitales de nuestro medio para estudio diagnóstico. Se incluye a todos los pacientes a los que se realizó la prueba y que presentaron adenopatías sospechosas de metástasis de NE desde Enero 2012 a Diciembre 2021. Los pacientes fueron seleccionados para realizar EBUS-L en función de los hallazgos en el TC o el PET-TC.

Todos los pacientes dieron su consentimiento para ser incluidos en el registro de actividad y fueron informados previo a la realización de la prueba broncoscópica. Se excluyó a cualquier paciente que rechazó firmar el consentimiento informado, y con ello, realizarse la prueba diagnóstica.

El procedimiento se realiza bajo sedación consciente en la práctica totalidad de casos, a excepción de exploraciones mediastínicas para estadificación por la elevada duración del procedimiento y cuando se requiere de ventilación mecánica invasiva por la situación respiratoria del paciente, que requieren de apoyo de intensivista/anestesiista. Se utilizan fármacos como Propofol, midazolam y fentanilo. La aplicación de la sedación se lleva a cabo por personal de la unidad de bronoscopias específicamente entrenado, contando con la colaboración de médico intensivista para la sedación profunda. Se utiliza un ecobroncoscopio Pentax® y agujas Cook® de 22G y se reservan las agujas proCore de 20-21G para lesiones mediastínicas de gran tamaño. Se realiza examen citológico in situ para valoración de la muestra (ROSE), lo que permite valorar en tiempo real el número de punciones necesario para la obtención satisfactoria de la muestra. Por último, se realiza succión mediante vacío creado por jeringa conectada a aguja si la muestra inicial es poco hemática.

Registramos variables demográficas, clínicas, procedimentales y de resultados diagnósticos. Utilizamos la media aritmética con desviación estándar para las variables cuantitativas, y la mediana en aquellos datos con

distribución asimétrica. Las variables cualitativas se expresarán en forma de frecuencias (%).

Para el contraste de hipótesis, en caso de variables cuantitativas, si estas siguen una distribución normal se utiliza la prueba t de Student o el test de ANOVA; en cambio, si siguen una distribución no normal, se utilizan las pruebas U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Para las variables cualitativas empleamos principalmente la prueba del Chi-cuadrado. Se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para evaluar nuestro objetivo principal, el rendimiento diagnóstico, nos serviremos del cálculo de la Sensibilidad (Verdaderos Positivos/(Verdaderos Positivos + Falsos Negativos)) y el Valor Predictivo Negativo (Verdaderos Negativos / (Falsos Negativos + Verdaderos Negativos)) que obtiene la prueba diagnóstica. El gold-standard se establecerá con el seguimiento clínico-radiológico del paciente durante el primer año tras la realización de la prueba, siendo esta prueba negativa inicialmente, o a través de mediastinoscopia en los casos indicados, donde se podrá observar cuáles serán los casos VP y VN

Resultados:

De una base de datos prospectiva de 1052 pacientes se seleccionaron 155 casos consecutivos con sospecha y/o diagnóstico final de metástasis de NE por confirmación quirúrgica o evolución clínica (>1 año seguimiento).

La cohorte presenta una edad media de 63 ± 12 (20-85) años, el 64% varones (99/155) con antecedentes de tabaquismo en un 53,5% (83/155). Se dispone de PET-TC en el 67,1% (104/155), presentando un SUVmax medio de $7,3 \pm 7,2$ (1-45), siendo Oncología Médica y Neumología los servicios con más peticiones de EBUS-L, con un 40% y un 31% respectivamente, de las peticiones totales en nuestra área sanitaria de la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha. El EBUS-L se realizó ambulatoriamente en 89% (138/155) sin observarse complicaciones graves en ningún procedimiento. 141 pacientes (91%) tenían historia clínica de NE previa, en 19 pacientes (12,2%) de dos NE.

Se puncionaron y analizaron en total 192 adenopatías sospechosas de malignidad y 9 lesiones pulmonares accesibles por EBUS-L en los 155 pacientes con sospecha de NE. El diámetro medio de las adenopatías fue de $12 \pm 0,6$ (0,6-2) mm, y cada adenopatía recibió una media de $3,1 \pm 0,9$ punciones. Las regiones o estaciones ganglionares más frecuente puncionadas fueron la subcarinal (7) y la paratraqueal derecha (4R), en hasta 98 (63%) de los pacientes (Tabla 1).

Región ganglionar	Número de casos	Porcentaje (%)
2R	10	5,20
2L	4	2,09
4R	55	28,64
4L	6	3,14
7	63	32,81
10R	13	6,77
10L	5	2,60
11R	24	12,5
11L	12	6,25

Tabla 1. Regiones mediastínicas puncionadas en EBUS-L

Las adenopatías malignas mostraron diferentes características ecográficas y de PET-TC (Tabla 2).

ADENOPATÍAS	POSITIVAS	NEGATIVAS	p-valor
Años desde diagnóstico de NE	$3,3 \pm 3,6$	$5,7 \pm 7$	0,03
SUVmax	$7,4 \pm 4,2$	$4,1 \pm 3,4$	0,001
Tamaño	$1,6 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,7$	0,01
Características ecográficas:			
• Heterogeneidad	88%	22%	0,0001
• Forma redondeada	82%	28%	0,001
• Necrosis	67%	33%	0,005

Tabla 2. Diferencias entre las adenopatías con resultado positivo y negativo para malignidad.

En 90 (58,1%) pacientes las muestras fueron positivas para malignidad: 12 pacientes fueron diagnosticados de cáncer de pulmón (7,7%), 2 de linfoma y 76 de NE (49%). 60 muestras (38,7%) fueron negativas y 5 (3,2%) no suficientes para diagnóstico. En hasta 13 casos (8,4%) se detectaron metástasis de un tumor primario no conocido (2 colon, 1 páncreas, 1 esófago, 5 urológicos, 1 mama, 2 tiroides, 1 seminoma). Hubo 6 falsos negativos (3,87%), que fueron confirmados por cirugía o evolución clínica (Imagen 1).

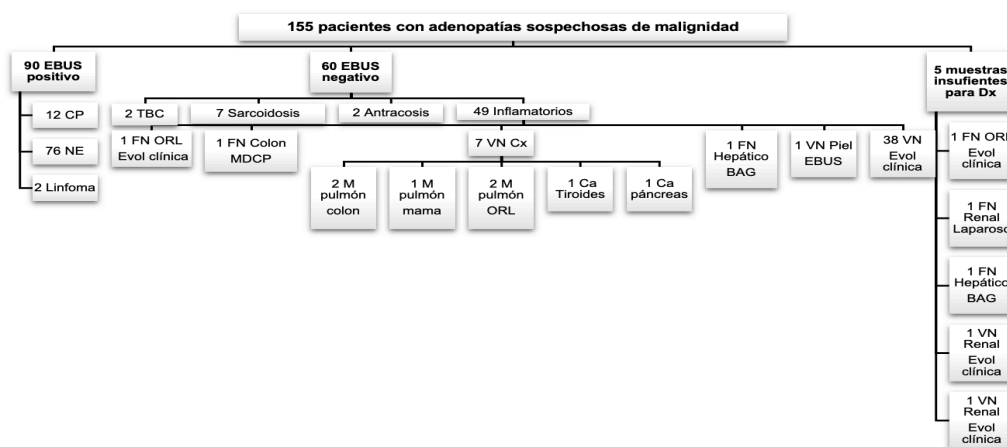


Imagen 1. Diagrama de resultados histológicos definitivos de los casos de EBUS-L realizados. CP: Cáncer de Pulmón; NE: Neoplasia Extratorácica; TBC: Tuberculosis; FN: Falso Negativo; ORL: Cáncer Otorrinolaringológico; MDCP: Mediastinoscopia; VN: Verdadero Negativo; Cx: Cirugía; BAG: Biopsia Aguja Gruesa; EBUS: Ecobroncoscopia; Evol clínica; Evolución Clínica; M: Metástasis; Ca: Cáncer; Laparosc: Laparoscopia; Dx: Diagnóstico.

Las NE más diagnosticadas por EBUS-L fueron el cáncer de mama, colorrectal y urológico (**Imagen 2**).

En 150 procedimientos (96.8%), estuvo presente un anatomopatólogo para la valoración de muestras citológicas en tiempo real (ROSE).

La sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) del EBUS-L en el diagnóstico de NE fueron 92% (76/82) y 90% (59/65) respectivamente.

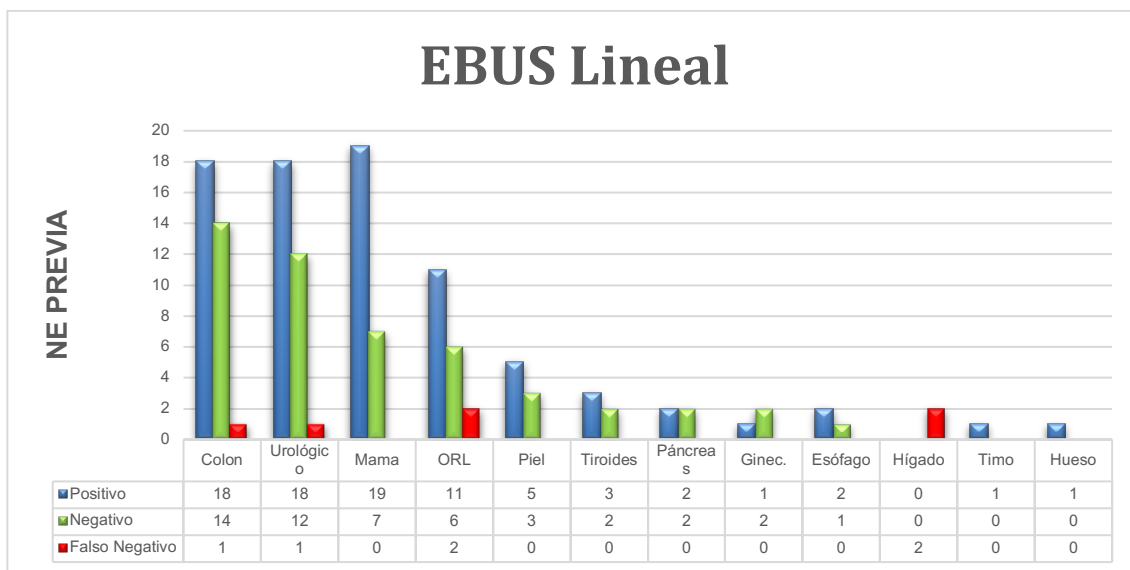


Imagen 2. Distribución de casos en función de NE de origen de los casos de EBUS-L. NE: Neoplasia Extratorácica; ORL: Cáncer Otorrinolaringológico; EBUS: Ecobroncoscopia; Ginec: Ginecológico.

Discusión:

El EBUS-L es una es una técnica rentable y segura en el diagnostico de metástasis ganglionares de NE, realizándose en pacientes ambulatorios, con escaso número de complicaciones, menor gasto sanitario en comparación a otras técnicas más invasivas, como la mediastinoscopia, y pudiéndose repetir el procedimiento sin riesgos adicionales²⁵.

Unas de las principales razones por la que esta prueba se ha acabado estableciendo como primer escalón diagnóstico²⁵, además de la posibilidad de acceder a un mayor número y regiones mediastínicas e hiliares, es la posibilidad de tomar muestras histológicas además de citológicas, esto se consigue con agujas de mayor grosor (20 y 21G), o la reciente utilización de criosondas, que pueden suministrar una cantidad de muestra mayor o con estructura histológica mejor preservada, permitiendo de esta manera realizar análisis de inmunohistoquímica y biología molecular^{2,5,23}. Aunque tradicionalmente la realización de extendidos citológicos es el método de procesamiento más utilizado, la sistemática de bloque celular se encuentra en auge, debido al rédito extra que aporta en el diagnóstico molecular. La importancia de estas muestras radica en que, sin esa confirmación histopatológica, muchas adenopatías en pacientes con antecedentes neoplásicos, serían falsamente atribuidas a recurrencias o recaídas de los procesos previos, y se administraría tratamiento citotóxico²⁰.

Nakajima *et al.* fueron los primeros en evaluar la eficacia preoperatoria del EBUS-L en el diagnóstico de metástasis mediastínicas o hiliares, marcando un inicio prometedor de lo que más adelante sería la utilización de esta

técnica para el diagnóstico de metástasis mediastínicas e hiliares²⁶.

La sensibilidad y el VPN que se obtuvieron en este estudio fueron de 90 y 92% respectivamente, en consonancia a los mejores resultados consultados en la literatura con el mismo objetivo (**Tabla 3**).

Estudio/Pais	N.º de pacientes	Sensibilidad	Especificidad	VPN	Precisión
Song <i>et al.</i> , 2011, Corea	56	88%	-	85%	93%
Park <i>et al.</i> , 2011, Corea	59	81%	100%	-	-
Nayani <i>et al.</i> , 2011, Reino Unido	161	87%	-	73%	88%
Tournay <i>et al.</i> , 2011, Bélgica	92	85%	-	76%	-
Parmaksiz <i>et al.</i> , 2012, Turquía	48	89.2%	100%	86.9%	93.7%
Özgül <i>et al.</i> , 2013, Turquía	40	90%	100%	90.9%	95%
Sanz-Santos <i>et al.</i> , 2013, España	117	86.4%	-	75%	90.3%
Erer <i>et al.</i> , 2014, Turquía	63	78.2%	100%	88.3%	91.8%
Dziedzic <i>et al.</i> , 2015, Polonia	32	93.3%	100%	87.5%	78.8%
Tertemiz <i>et al.</i> , 2017, Turquía	91	90.2%	100%	92.5%	-
Nuestro estudio, España	155	92%	-	90%	96%

Tabla 3. Principales estudios realizados y resultados respectivos sobre el rendimiento del EBUS-L en el diagnóstico de metástasis de NE8,10,11,20,21,27-30.

El alto rendimiento de la prueba se ve favorecido por la experiencia en la realización de la técnica broncoscópica^{1,6} y por el método ROSE (Rapid On-Site Evaluation-assisted) de evaluación anatomopatológica, obteniendo el bajo porcentaje de muestras no aptas para el diagnóstico y una alta concordancia entre evaluación patológica in situ y final^{33,34}, reduciendo la necesidad muchas veces de repetir procedimientos y disminuyendo la duración de este³⁵⁻³⁷.

El procedimiento puede realizarse en paciente con anestesia general, sobre todo para procedimientos de estadificación muy prolongados o con compromiso respiratorio, pero en la mayoría, como en nuestro medio, se realiza con sedación consciente, permitiendo aun así la obtención de muestras satisfactorias en la gran mayoría de los casos^{38,39}.

La prevalencia de malignidad varía en los diferentes estudios según el entorno epidemiológico, con mayor prevalencia de tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas⁸ o reacciones inflamatorias/adenopatías reactivas en la mayoría de series consultadas. En nuestra cohorte, la mitad de estos pacientes se diagnostican como metástasis de NE, siendo esta prevalencia únicamente comparable al estudio de Tertemiz *et al*. En un 9% se descubre otra neoplasia maligna 1ª (cáncer de pulmón, linfoma)³². Estos hallazgos ponen en relieve la necesidad de realizar EBUS-L en este tipo de sospechas, y de esta manera, ser obligatorio la confirmación de esta sospecha con una muestra histopatológica.

Las metástasis de neoplasias extrapulmonares más frecuentes fueron secundarias a cáncer de colon, urológicos, de mama y otorrinolaringológicos, similar a lo visto en la bibliografía, incluyendo el metaanálisis que realizó Yang *et al* y estudios posteriores^{10,12,20,21}.

Se han definido rasgos morfológicos de probabilidad de benignidad-malignidad según tamaño y características ecográficas entre las adenopatías estudiadas: Las neoplasias extrapulmonares con resultado de EBUS-L positivo fueron diagnosticadas inicialmente más precozmente en comparación a las neoplasias extrapulmonares con resultados negativos en EBUS-L. Estas adenopatías positivas en EBUS-L también presentaron una mayor elevación de SUVmax en la PET-TC, tamaño de adenopatías y diferencias en sus características ecográficas: heterogeneidad, forma redondeada y necrosis como sugerentes de malignidad previa punción^{8,32}, siendo todas estas variables estadísticamente significativas.

Los pacientes con resultados negativos o no diagnósticos de EBUS-L necesitan muchas veces procedimientos de diagnóstico invasivos adicionales, como toracoscopia, mediastinoscopia o toracotomía, lo que hace que los costos sean elevados^{11,12}. De los 54 casos en los que el EBUS-L no diagnosticó de malignidad o de otro diagnóstico alternativo, únicamente se realizó mediastinoscopia en 7 pacientes (12,96%)¹¹, realizándose en la mayoría de los casos un seguimiento activo clínico y radiológico de 1 año (Valorándose previamente por un Comité de Tumores las opciones en función de su baja sospecha de malignidad en los estudios PET-TAC pretest, características ecográficas y clínica presente), ahorrando a un total de 148 pacientes el procedimiento quirúrgico, los riesgos y complicaciones asociados, además de posterior ingreso hospitalario y de los costes asociados a esto^{12,18}.

En conclusión, se debe valorar que no todas las nuevas adenopatías que se objetivan en pacientes con antecedentes neoplásicos o sospecha de cáncer son malignas, ya que los procesos benignos constituyen un porcentaje relativamente alto de los diagnósticos finales de estas

adenopatías, como así se demuestra en la práctica totalidad de los estudios revisados. El EBUS-L es un procedimiento seguro, mínimamente invasivo y preciso para el diagnóstico de adenopatías mediastínicas y/o hiliares en pacientes con NE. Sin embargo, y debido a la posibilidad de infradiagnóstico⁴⁰, está indicada la realización de una técnica invasiva cuando los resultados son negativos y la sospecha clínica sea alta.

Este estudio retrospectivo forma parte de un registro de 10 años de evaluación (2011-2021) en un hospital de tercer nivel, además del rendimiento diagnóstico de la ecobroncoscopia en nuestro medio, se analizan otras variables como prevalencia de patologías respiratorias, variables demográficas, clínicas, del procedimiento y resultados de la técnica. Se trata del segundo estudio de NE mediante EBUS-L con mayor muestra, solo superado por el de Navani *et al.*, y con buenos resultados comparables a la literatura consultada hasta la actualidad. La difusión de este estudio y en base a la evidencia actual confirma el papel fundamental del EBUS-L como la principal herramienta diagnóstica en la toma de muestras citohistológicas del territorio mediastínico.

Como limitaciones de este estudio reconocemos la naturaleza retrospectiva, ya que sólo los pacientes que serán seleccionados clínicamente para EBUS-TBNA se incluirán en el estudio, y el heterogéneo grupo de pacientes en términos de enfermedades subyacentes. Aunque pacientes consecutivos se añadieron al estudio para minimizar este sesgo, el seguimiento clínico-radiológico se tomó como criterio de progresión.

FINACIACIÓN:

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía:

1. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Archivos de Bronconeumología. septiembre de 2011;47(9):454-65.
2. Rintoul RC, Ahmed R, Dougherty B, Carroll NR. Linear endobronchial ultrasonography: a novelty turned necessity for mediastinal nodal assessment. Thorax. febrero de 2015;70(2):175-80.
3. Fernández-Villar A, Mouronte-Roibás C, Botana-Rial M, Ruano-Raviña A. Diez años de ecobroncoscopia lineal: evidencia sobre su eficacia, seguridad y coste-efectividad. Archivos de Bronconeumología. febrero de 2016;52(2):96-102.
4. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication Rate of Endosonography (Endobronchial and Endoscopic Ultrasound): A Systematic Review. Respiration. 2014;87(4):343-51.
5. Rintoul RC. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for

- mediastinal staging. *European Respiratory Journal*. 1 de marzo de 2005;25(3):416-21.
6. Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, Diaz-Jimenez JP, Dumon JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology: Chairmen: C.T. Bolliger, P.N. Mathur. *Eur Respir J*. febrero de 2002;19(2):356-73.
 7. Wang L, Wu W, Hu Y, Teng J, Zhong R, Han B, et al. Sonographic Features of Endobronchial Ultrasonography Predict Intrathoracic Lymph Node Metastasis in Lung Cancer Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. octubre de 2015;100(4):1203-9.
 8. Tutar N, Özgül G, Onaran H, Bilaçeroğlu S, Özgül Ma, Çetinkaya E. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy: A study in a tuberculosis-endemic country. *J Can Res Ther*. 2013;9(3):416.
 9. Yang B, Li F, Shi W, Liu H, Sun S, Zhang G, Jiao S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies: a meta-analysis and systematic review. *Respirology* 2014; 19(6): 834-841.
 10. Dziedzic D, Peryt A, Szolkowska M, Langfort R, Orłowski T. Evaluation of the diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for metastatic mediastinal tumors. *Endosc Ultrasound*. 2016;5(3):173.
 11. Navani N, Nankivell M, Woolhouse I, Harrison RN, Munavvar M, Oltmanns U, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Intrathoracic Lymphadenopathy in Patients with Extrathoracic Malignancy: A Multicenter Study. *Journal of Thoracic Oncology*. septiembre de 2011;6(9):1505-9.
 12. Tertemiz KC, Alpaydin AO, Karacam V. The role of endobronchial ultrasonography for mediastinal lymphadenopathy in cases with extrathoracic malignancy. *Surg Endosc*. julio de 2017;31(7):2829-36.
 13. Luthra K, Singh J. Evaluation of 18FDG PET-CT-positive mediastinal-hilar lymph nodes in extrathoracic malignancies by EBUS-TBNA; correlation of SUVmax, and short-axis diameter with the final diagnosis. *Indian J Cancer*. 2021 Sep 30. doi: 10.4103/ijc.IJC_687_19. Epub ahead of print. PMID: 35017370.
 14. DemiRdoğan E, Ursavaş A, Aydin Ö. Diagnostic performance of EBUS-TBNA and its interrelation with PET-CT in patients with extra-thoracic malignancies. *thoracic Malignancies*. :8.
 15. Mehta RM, Biraris P, Patil S, Singla A, Kallur K, Gasparini S. Utility of EBUS-TBNA in PET-positive mediastinal lymph nodes in subjects with extra-thoracic malignancy. Agarwal R, editor. *PLoS ONE*. 11 de marzo de 2019;14(3):e0213437.
 16. Kandemir Z, Şentürk A, Özdemir E, Yildirim N, Hasanoglu HC, Keskin M, et al. The evaluation of hypermetabolic mediastinal-hilar lymph nodes determined byPET/CT in pulmonary and extrapulmonary malignancies: correlation with EBUS-TBNA. *Turk J Med Sci*. 2015;45:1234-42.
 17. Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee HY, Lee JJ, Chung JK, et al. False Positive and False Negative FDG-PET Scans in Various Thoracic Diseases. *Korean J Radiol*. 2006;7(1):57.
 18. Visser MPJ, van Grimbergen I, Hölter J, Barendregt WB, Vermeer LC, Vreuls W, et al. Performance insights of endobronchial ultrasonography (EBUS) and mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in lung cancer. *Lung Cancer*. junio de 2021;156:122-8.
 19. Vilmann P, Clementsen P, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy*. 1 de junio de 2015;47(06):545-59.
 20. Comert S, Kiral N, Fidan A, Sarac G, Parmaksiz E, Caglayan B, et al. The utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal or hilar lymph node evaluation in extrathoracic malignancy: Benign or malignant? *Ann Thorac Med*. 2012;7(4):210.
 21. Erer OF, Anar C, Erol S, Özkan S. The utility of EBUS-TBNA in mediastinal or hilar lymph node evaluation in extrapulmonary malignancy. *Turk J Med Sci*. 2016;46:112-9.
 22. Zarogoulidis P, Hatzibougias D, Tsakiridis K, Matthaios D, Hohenforst-Schmidt W, Huang H, et al. Lymphadenopathy and granulomas: benignancy of malignancy and differential diagnosis with endobronchial ultrasound-transbronchial needle biopsy 19G needle fine-needle aspiration biopsy. *Lung Cancer Management*. septiembre de 2021;10(3):LMT49.
 23. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. diciembre de 2005;50(3):347-54.
 24. Simsek F, Comak A, Asik M, Kuslu D, Balci T, Ulutas H, et al. Is FDG-PET/CT used correctly in the combined approach for nodal staging in NSCLC patients? *Niger J Clin Pract*. 2020;23(6):842.
 25. Herth FJF, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined Endoscopic-Endobronchial Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes Through a Single Bronchoscope in 150 Patients With Suspected Lung Cancer. *Chest*. octubre de 2010;138(4):790-4.
 26. Nakajima T, Yasufuku K, Iyoda A, Yoshida S, Suzuki M, Sekine Y, et al. The evaluation of lymph node metastasis by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Crucial for selection of surgical candidates with metastatic lung tumors. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. diciembre de 2007;134(6):1485-90.

27. Song JU, Yun Park H, Jeon K, Koh WJ, Young Suh G, Pyo Chung M, et al. The Role of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Mediastinal and Hilar Lymph Node Metastases in Patients with Extrapulmonary Malignancy. *Intern Med.* 2011;50(21):2525-32.
28. Sanz-Santos J, Cirauqui B, Sanchez E, Andreo F, Serra P, Monso E, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis.* abril de 2013;30(4):521-8.
29. Park J, Jang SJ, Park YS, Oh YM, Shim TS, Kim WS, et al. Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Biopsy for Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy in Patients with Extrathoracic Malignancy. *J Korean Med Sci.* 2011;26(2):274.
30. Tournoy KG, Govaerts E, Malfait T, Dooms C. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for M1 staging of extrathoracic malignancies. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):127-131. doi: 10.1093/annonc/mdq311. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603434.
31. Warren WA, Hagaman JT. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging in a Community Medical Center. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Oct;13(10):1802-1807. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-216BC. PMID: 27409724.
32. Al-Ibraheem A, Hirmas N, Fanti S, Paez D, Abuhijla F, Al-Rimawi D, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT, CT and EBUS/TBNA on preoperative mediastinal nodal staging of NSCLC. *BMC Med Imaging.* diciembre de 2021;21(1):49.
33. Huang J, Lu Y, Wang X, Zhu X, Li P, Chen J, et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasound elastography combined with rapid onsite cytological evaluation in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *BMC Pulm Med.* diciembre de 2021;21(1):423.
34. Danakas AM, Jones CE, Magguilli M, Lada MJ, Plavnick J, Parajuli S, Wizorek JJ, Peyre CG, Ettl M, Sweeney M, De Las Casas LE. Optimising rapid on-site evaluation-assisted endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal lymph nodes: The real-time cytopathology intervention process. *Cytopathology.* 2021 May;32(3):318-325. doi: 10.1111/cyt.12956. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33543822.
35. Guo H, Liu S, Guo J, Li B, Li W, Lu Z, et al. Rapid on-site evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of hilar and mediastinal lymphadenopathy in patients with lung cancer. *Cancer Letters.* febrero de 2016;371(2):182-6.
36. Nakajima T, Yasufuku K, Saegusa F, Fujiwara T, Sakairi Y, Hiroshima K, et al. Rapid On-Site Cytologic Evaluation During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Nodal Staging in Patients With Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2013;95(5):1695-9.
37. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(3):816-35.
38. Ost DE, Ernst A, Lei X, Feller-Kopman D, Eapen GA, Kovitz KL, et al. Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest.* diciembre de 2011;140(6):1557-66.
39. Nardecchia E, Cattoni M, Dominioni L. Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: variability of results and perspectives. *J Thorac Dis.* mayo de 2017;9(S5):S418-24.
40. Bellinger, C.R., Sharma, D., Ruiz, J. et al. Negative Predictive Value of Granulomas on EBUS-TBNA in Suspected Extrathoracic Malignancy. *Lung* 194, 387–391 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9878-z>



REVISIÓN

Fibrosis pulmonar familiar. Conociendo lo desconocido

Family Pulmonary Fibrosis. Knowing the Unknown

Autores: Diego Morena Valles^{1,2}, Jesús Fernández Francés¹, Carolina Campos Pérez¹, María Castillo García¹, José Luis Izquierdo Alonso^{1,3}.

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, 19002 Guadalajara, España

²Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 28801 Madrid, España

³Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, 28801 Madrid, España

Resumen:

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) comprenden una diversa gama de patologías respiratorias, entre las que destaca la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La fibrosis pulmonar familiar (FPF) representa un subgrupo de pacientes que se caracterizan por la afectación de la enfermedad en al menos 2 miembros familiares¹. Estos pacientes pueden presentar diversos tipos de afectación fibrótica pulmonar, siendo la más común la FPI^{1,2}. Aquellos afectados por FPF sufren la enfermedad en edades más jóvenes en comparación con la forma aislada y de manera más agresiva, experimentando de esta forma una peor supervivencia². Se han encontrado diversas alteraciones genéticas que pudieran estar en relación con el desarrollo de esta enfermedad, o incluso en algunos casos de la FPI aislada, tales como alteraciones en el metabolismo del surfactante o mantenimiento de los telómeros². Aun así, todavía se desconoce la etiología en más de la mitad de los casos de FPF, motivo por el cual es necesario seguir estudiando esta patología para mejorar nuestra comprensión de la misma y poder ofrecer nuevas oportunidades a los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar intersticial difusa, Fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar familiar.

Resume:

Diffuse interstitial lung diseases (DILDs) comprise a diverse range of respiratory pathologies, among which idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) stands out. Familial pulmonary fibrosis (FPF) represents a subgroup of patients characterized by the involvement of at least 2 family members of the disease¹. These patients can present various types of pulmonary fibrotic involvement, the most common being IPF^{1,2}. Those affected by FPF suffer from the disease at younger ages compared to the isolated form and in a more aggressive way, thus experiencing worse survival². Various genetic alterations have been found that could be related to the development of this disease, or even in some cases to isolated IPF, such as alterations in surfactant metabolism or telomere maintenance². Even so, the etiology is still unknown in more than half of the cases of FPF, which is why it is necessary to continue studying this pathology to improve our understanding of it and to be able to offer new opportunities to patients.

Keywords: Diffuse interstitial lung disease, Idiopathic pulmonary fibrosis, familial pulmonary fibrosis.

Introducción:

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas constituyen un grupo heterogéneo de patologías pulmonares. Sus principales características fisiopatológicas son la afectación de las estructuras alveolo-intersticiales y de la vasculatura pulmonar por depósito aberrante de colágeno que conduce a un progresivo deterioro fisiológico y muerte¹. La etiología de estas enfermedades es muy variada, llegando a conocer tan solo la causa en el 35 % de los casos. Dentro de la clasificación de EPID por la clasificación del consenso ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) del 2013, las más frecuentes son las neumonías intersticiales idiopáticas (NII)².

La fibrosis pulmonar idiopática es la más común de las NII, suponiendo el 40% de estas. Le siguen otras enfermedades como la sarcoidosis y las asociadas a enfermedades sistémicas autoinmunes. Los síntomas y signos

de los pacientes con FPI son inespecíficos, teniendo que presentar una alta sospecha clínica para su diagnóstico. El síntoma más frecuente es la disnea, con un tiempo de evolución variable, de comienzo insidioso de más de un año de progresión².

La FPI suele diagnosticarse en sujetos mayoritariamente varones con una edad media de 60 años, presentando una media de supervivencia de 2- 3 años desde su diagnóstico². En nuestro medio dicha edad media es superior, siendo 74.2 años³.

En España, se estima que el número de pacientes con FPI se sitúa entre 8.000 y 12.000 sujetos. La incidencia de esta enfermedad ha ido aumentando en los últimos años, con una tasa de crecimiento en estudios europeos en torno al 5 %. Recientes estudios han confirmado que dicha tasa es mayor, mostrando un incremento promedio anual del 20%³. Este aumento del crecimiento anual puede deberse al mayor interés depositado por parte de

especialistas médicos en esta enfermedad al incorporarse tratamientos que pueden frenar la progresión de la enfermedad.

La etiología de la FPI sigue siendo desconocida. Se considera que tanto factores genéticos como ambientales podrían estar relacionados con su etiopatología. Aunque las formas esporádicas de la enfermedad son predominantes, del 5% al 20 % de los pacientes con FPI presentan antecedentes familiares de EPID, haciendo que el factor genético presente un valor indiscutible¹⁻³.

Este tipo de FPI se le denomina fibrosis pulmonar familiar (FPF). Descrito hace más de 1 siglo, en los años 1950-1960 se empezó a representar como una identidad única de enfermedad fibrótica pulmonar⁴. Se caracteriza por hallazgos compatibles (clínicos, radiológicos e histológicos) en al menos dos miembros familiares biológicos de alguna enfermedad pulmonar intersticial⁵. Entre el 60%-80 % de estos familiares con EPID reciben el diagnóstico de FPI, mientras que el 40%-20% restante se divide entre el resto de las entidades. La prevalencia estimada de FPF es de 1,3 a 5,9 por cada 1.000.000 de personas, aunque en los últimos años se cree que es mucho más frecuente⁵.

Aparece en edades más precoces que las formas aisladas. En nuestro medio este porcentaje es del 11% siendo el sexo mayoritario el femenino con una edad media de 50 años³. Se ha descrito en la bibliografía que pacientes con antecedentes familiares de fibrosis pulmonar presentaron una peor supervivencia en comparación con sus contrapartes de enfermedad esporádica⁵. Los pacientes con FPF han llegado a presentar en estudios entre un 80% y 200% más alto riesgo de mortalidad que aquellos con FPI esporádica o enfermedad intersticial pulmonar no FPI esporádica⁵.

Por lo tanto, la FPF podría ser mucho más común de lo que se pensaba anteriormente, variando su prevalencia en los últimos años gracias al conocimiento y estudio genético en estos pacientes.

Factores genéticos

La fibrosis pulmonar familiar presenta una transmisión genética poco definida. Estudios recientes parecen indicar que presenta mayoritariamente una herencia autosómica dominante, pero con una penetrancia variable. Además, la enfermedad parece afectar a las generaciones consecutivas a una edad cada vez más joven^{5,6}.

Avances en la secuenciación genética y en las estrategias analíticas pueden permitir cuantificar las interacciones poligénicas que están relacionadas con las formas familiares de fibrosis familiar. Se han identificado en los últimos años diferentes alteraciones genéticas que pudieran estar en relación con el desarrollo de la FPF, e incluso con la FPI aislada si la mutación es de novo⁶.

Las mutaciones genéticas más frecuentes son aquellas relacionadas con la producción de surfactante pulmonar y en relación con los telómeros, estando presentes en el 25 % de los pacientes con FPF⁶. Cuando se manifiestan,

pueden conllevar alteraciones extrapulmonares y ciertas consideraciones clínicas y terapéuticas especiales.

La mutación del gen que codifica la proteína A2 (SP-A2) y C (SFTPC) del surfactante es una de ellas^{7,8}. Como resultado de esta mutación se producen proteínas defectuosas que se acumulan en el retículo endoplasmático o el lisosoma, conllevando una apoptosis celular de los neumocitos tipo II. Está presente en torno al 2%-25% de los pacientes con fibrosis familiar pulmonar. Asociado a esta también podemos encontrar la mutación del gen codificante A3 de la familia de transportadores del casete de unión de trifosfato de adenosina (ABCA3). Esta alteración genética, de herencia recesiva, se encuentra entre el 8-10% de pacientes con FPF⁹. De predominio en infantes y adultos jóvenes, esta mutación interrumpe el metabolismo del surfactante, lo que resulta en una toxicidad de las células epiteliales. Se ha demostrado que podría actuar como un gen modificador del fenotipo asociado con una mutación SFTPC⁹. Variantes patógenas más raras son la SFTPA1 y SFTPA2, que están asociadas con fibrosis pulmonar y adenocarcinoma de pulmón¹⁰.

Se ha examinado también una relación entre la FPF, la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros¹¹. La actividad de la telomerasa está suprimida en la mayoría de las células somáticas, expresándose solamente en las células germinales, células madre y hematopoyéticas. Los telómeros en las células somáticas se acortan en cada división celular, haciendo que los cromosomas sean cada vez más cortos con el paso de la edad, alcanzando una longitud crítica en la cual se inician los fenómenos que conducen a la apoptosis¹¹. Los genes de la telomerasa TERT son los más estudiados, ya que se ha descrito una afectación entre el 8% y 15%. Aquellos pacientes con telomeropatías presentan telómeros más cortos, induciéndose una apoptosis más precoz que en sujetos sin dicha alteración. De esta forma, se puede provocar una fibrogénesis celular.

Los genes que codifican el regulador de la elongación de los telómeros helicasa 1 (RTEL1) y de la poli(A) específica de la ribonucleasa (PARN) también parecen jugar un papel importante, al estabilizar y regular la replicación de los telómeros. Afectan entre el 5% y 10% de la población con implicación de genes relacionados con la telomerasa¹². Por último, los genes TERC, DKC1 o TINF2 afectan a menos del 1% de los sujetos, aunque se ha descrito un peor pronóstico en estos casos^{11,12}.

Una de las enfermedades más conocidas de la afectación de los telómeros es la disqueratosis congénita. Esta enfermedad característicamente pediátrica se produce por un acortamiento extremo de los telómeros. Las manifestaciones más frecuentes son pigmentación anormal en la piel, leucoplasia oral y distrofia ungueal. La fibrosis se desarrolla en aproximadamente el 20% de los pacientes y a menudo se manifiesta en la edad adulta temprana. La principal causa de muerte de estos pacientes es la insuficiencia de la médula ósea, apareciendo en más del 80 % de los casos¹³.

Otras alteraciones genéticas descritas en la bibliografía son las mutaciones en el promotor del gen que codifica la mucina B (MUC5B). Esta mutación aumenta el riesgo de FPF y FPI esporádica en más de 20 veces, estando presente entre el 5%-34 % de pacientes con FPF¹⁴.

Existen otras alteraciones genéticas de relevancia, como aquellas que ocasionan el síndrome de Hermansky-Pudlak. Esta rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva se caracteriza por albinismo y sangrado con facilidad. En estos sujetos se ha descrito una afectación fibrótica familiar de comienzo en la adultez temprana por los genes HPS1, HPS2 y HPS4, empeorando con la edad¹⁵.

A pesar de conocer estas vías genéticas de transmisión en la fibrosis pulmonar familiar, parece variar la penetrancia resultando en enfermedades clínicas con diferentes edades de aparición. Esta diferencia de inicio de la enfermedad podría estar con relación al impacto ambiental en pacientes con predisposición genética, incluyéndose la exposición a materiales fibrogénicos conocidos, como el humo de cigarrillo¹⁵.

Clínica y diagnóstico

No se han encontrado diferencias significativas en los hallazgos clínicos de pacientes con FPF en comparación con aquellos que padecen FPI esporádica, excepto la edad de presentación. Los pacientes con fibrosis pulmonar familiar presentan una edad más temprana, en torno a los 50-55 años en comparación a los 60-65 años de la FPI. También algunos estudios han sugerido un efecto de anticipación, afectando a las generaciones consecutivas cada vez a una menor edad¹⁵, teniendo incluso una presentación más agresiva. Un enfoque metódico útil para conocer y evaluar las formas hereditarias de fibrosis pulmonar es la construcción de un pedigrí, que se puede actualizar con la información de las distintas generaciones.

Recientes estudios^{15,16} afirman que entre el 15% y el 35 % de familiares de primer grado de pacientes con FPF presentan alteraciones intersticiales radiológicas precoces en la TC, sugiriendo que las primeras etapas de la enfermedad pulmonar intersticial son más frecuentes de lo que se había apreciado anteriormente y a menudo no se reconocen clínicamente.

Se han observado otras diferencias con respecto a la FPI aislada, como la presencia de adenopatías o una menor incidencia de patrón radiológico en panal de abeja en la tomografía computarizada. Se ha descrito una menor afectación de los lóbulos inferiores con respecto a las formas esporádicas de la enfermedad¹⁶.

La gran mayoría de pacientes con FPF presentan en la biopsia pulmonar un hallazgo anatomopatológico de neumonía intersticial usual (NIU), superponible a los resultados encontrados en pacientes con FPI esporádica. En el 20%-40 % de estos estudios, se han encontrado otros resultados histológicos, hallándose distintas neumonías intersticiales idiopáticas, tales como neumonitis por hipersensibilidad (17%) o relacionadas con enfermedades del tejido conectivo (3%-8%)^{16,17}.

Tratamiento

No existe en la actualidad otras opciones terapéuticas en pacientes con FPF que las ya conocidas para aquellos con FPI esporádica. El tratamiento debe abordar diferentes esferas, tanto del individuo como de sus familiares, ya que la enfermedad origina una importante limitación tanto funcional como psicológica en los que la padecen. El tratamiento farmacológico se basa en los antifibróticos, disponiéndose en la actualidad de pirfenidona y nintedanib. Estos se asocian a otras medidas, como el tratamiento rehabilitador, trasplante pulmonar u oxigenoterapia, entre otros.

Al tratarse de una enfermedad progresiva, debemos establecer objetivos para mejorar su calidad de vida, y evitar los posibles futuros síntomas que vayan apareciendo. Pese a la incorporación de estos diferentes tratamientos en los últimos años, la supervivencia de los pacientes con FPF es baja, situándose en torno a los 2.4 años, similar a los pacientes con FPI esporádica, con 2.7 años de media¹⁸. Es por este motivo que es esencial que se disponga de datos familiares en pacientes con alta sospecha, así como la realización de screening clínico en familiares de pacientes con FPF para una detección precoz de los miembros afectados.

Conclusión

Los pacientes con FPF representan una población vulnerable ante una enfermedad que conlleva un alto riesgo de mortalidad, y que plantea dilemas desafiantes para sus familiares. Sin embargo, avances genéticos han arrojado una mayor comprensión de la enfermedad. En la última década, en torno a una cuarta parte de la arquitectura genética de la FPF ha sido explicada. De esta forma, la afectación fibrótica pulmonar familiar presenta un continuo campo de oportunidades para descifrar las restantes fuentes de heredabilidad, mejorando de esta forma el futuro del diagnóstico y tratamiento de la FPF.

Bibliografía:

1. D. Zhang, C.A. Newton. Familial Pulmonary Fibrosis. Genetic Features and Clinical Implications. *Diffuse lung disease: chest reviews*. 2021; 160 (5): 1764-1773.
2. M. Wijsenbeek, V. Cottin. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020; 383: 958-968.
3. D. Morena, J. Fernández, C. Campos et al. Clinical Profile of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Real Life. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(4):1669.
4. E.W. Hughes. Familial interstitial pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1964; 19: 515-525.
5. E. Krauss, G. Gehrken, F. Drakopanagiotakis et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulm Med*. 2019; 18:130.
6. A. Adegunsoye, R. Vij, I. Noth. Integrating Genomics into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019. 155: 1026–1040.
7. Y. Wang, P.J. Kuan, C. Xing, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet*. 2009;84:52-59.
8. C.H. van Moersel, M.F. van Oosterhout, N.P. Barlo, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1419-1425.
9. S. Shulenin, L.M. Noguee, T. Annilo, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004;350:1296-1303.
10. N. Nathan, V. Giraud, C. Picard, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet*. 2016;25:1457-1467.
11. G. George, I.O. Rosas, Y. Cui, et al. Short telomeres, telomeropathy, and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2015.147: 1549–1557.
12. D. Zhang, Z. Zhou, M. Abu-Hijleh, K. Batra, C. Xing, et al. Homozygous rare PARN missense mutation in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:797-799.
13. C.A. Newton, J.M. Oldham, B. Ley, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J*. 2019;53.
14. B. Ley, C.A. Newton, I. Arnould, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:639-647.
15. G.M. Hunninghake, L.D. Quesada-Arias, N.E. Carmichael, et al. Interstitial Lung Disease in Relatives of Patients with Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020. 201: 1240–1248.
16. S.E. Lucas, K. Rasperin, J. Mackintosh et al. Preclinical interstitial lung disease in relatives of familial pulmonary fibrosis patients, *Pulmonology*. 2022. 15: 865-867.
17. M.T.K. Maus, K. Groen, J.J. van der Vis, et al. Optimizing Screening for Early Disease Detection in Familial Pulmonary Fibrosis (FLORIS): A Prospective Cohort Study Design. *J. Clin. Med*. 2023. 12: 674.
18. C. Cutting, W.S. Bowman, N. Dao, et al. Family history of pulmonary fibrosis predicts worse survival in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2021;159(5):1913-1921



ARTÍCULO ESPECIAL

La EPOC en Castilla la Mancha: ¿un desafío de recursos y prioridades? Necesidad de una estrategia integral para mejorar el manejo de la EPOC en Castilla la Mancha

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Castilla-La Mancha: A Challenge of Resources and Priorities? The Need for an Integrated Strategy to Improve COPD Management in Castilla-La Mancha

Autores: José Luis Izquierdo ^(1,2), Raul Piedra ⁽³⁾, Raul Godoy ⁽⁴⁾.

¹ Departamento de Medicina y especialidades médicas. Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

² Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara

³ Atención Primaria. Azuqueca de Henares. Guadalajara

⁴ Neumología. Hospital Universitario de Albacete. Albacete

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es uno de los mayores problemas de salud en España. El estudio EPISCAN establece que su prevalencia en España es de aproximadamente el 12% de la población mayor de 40 años (9,37% en mujeres y 14,59% en varones). Aunque los factores de riesgo son diversos, el tabaquismo es el principal y como tal, es necesaria la implementación de políticas de prevención y concienciación en la población en general¹.

Durante las dos últimas décadas diversos estudios han demostrado graves deficiencias en el manejo de esta enfermedad, que además de ser la cuarta causa de muerte en nuestro medio, por su alta prevalencia e impacto en los servicios de salud, genera una elevada carga económica, especialmente en las formas más avanzadas, al ser responsable de un porcentaje muy importante de los ingresos hospitalarios.

A pesar del impacto en la salud de la población y de la carga económica que supone para los sistemas sanitarios, en las últimas décadas se han cometido fallos sistemáticos que han impedido corregir, o la menos mitigar de una forma relativamente sencilla, los principales errores en el manejo de la EPOC en nuestro medio.

A diferencia de otras enfermedades como el asma, en la EPOC no se esperan grandes avances desde el punto de vista farmacológico. Hemos llegado a un techo terapéutico. Por ese motivo, en los próximos años el verdadero reto para mejorar la calidad del cuidado de los pacientes con EPOC va a estar en una correcta gestión del proceso, que debe basarse en un diagnóstico adecuado, un tratamiento ajustado a las características del paciente y, en muchos casos, especialmente en los de edad más avanzada, en entender la complejidad, no solo de la EPOC, sino de del paciente con EPOC, que frecuentemente está condicionada por las comorbilidades.

Para un abordaje correcto de este problema, el primer paso es conocer cuál es su magnitud real en nuestro entorno sanitario. Durante el periodo comprendido entre el

1 de enero de 2011 y el 1 de marzo de 2020, el número de pacientes atendidos en Castilla la Mancha con un diagnóstico de EPOC ha sido de 69.359². Esto supone el 3,7% de la población mayor de 40 años atendida en nuestra comunidad autónoma durante ese periodo, apoyando los repetidos mensajes que sugieren un infradiagnóstico alrededor del 75%. Sin embargo, aunque durante muchos años se ha insistido en las elevadas tasas de infradiagnóstico de la EPOC, los datos de los estudios poblacionales IBERPOC y EPISCAN debe ser valorados con suma cautela desde un punto de vista clínico y asistencial. Los datos de Castilla-La Mancha muestran una prevalencia y un infradiagnóstico en población mayor de 40 años acordes con los datos de EPISCAN. Pero, desde un punto de vista asistencial, ¿son reales estas tasas de infradiagnóstico?

La última edición de GOLD³ establece que para realizar un diagnóstico de EPOC en cualquier paciente con síntomas respiratorios se requiere una espirometría que muestre la presencia de un cociente FEV1/FVC postbroncodilatador <0,7. Sin embargo, es sobradamente conocido que utilizar un cociente FEV1/FVC menor del 0,7 puede establecer diagnósticos erróneos en un importante porcentaje de la población mayor de 70 años. Las recientes recomendaciones de la sociedad americana y europea de respiratorio y las recomendaciones de la GLI desaconsejan de forma categórica el uso del cociente entre el FEV1 y la FVC, (FEV1/FVC menor del 0.7) para establecer el criterio de obstrucción al flujo aéreo, dado que es un criterio arbitrario, que origina importantes errores diagnósticos en población joven y en mayores de 70 años^{4,5}. Por el contrario, se recomienda el uso del límite inferior de la normalidad (LIN). Este parámetro nos informa que en una determinada población el 95% de los sujetos sanos están por encima de este valor. Si utilizamos este criterio, la prevalencia estimada de EPOC sería de un 5,98%, valores mucho más acordes con lo que vemos en la práctica clínica, especialmente si tenemos en cuenta que los pacientes más leves no van a requerir tratamiento farmacológico en muchos casos, salvo en lo que respecta a la terapia

farmacológica antitabaco. Por este motivo, el infradiagnóstico es solo uno de los problemas actuales en el manejo de la EPOC y posiblemente no el más grave en muchos casos.

El principal problema en vida real es que la mayoría de los pacientes no valorados por neumología, tienen un diagnóstico sin confirmación mediante espirometría⁶. La ausencia en más del 80% de los pacientes de una prueba que es un requisito para poder establecer el diagnóstico, y cuyo coste aproximado es de unos 12 €, favorece las elevadas tasas de sobrediagnóstico que de forma sistemática se han venido describiendo en nuestro medio⁷⁻¹⁰. En diferentes series, las tasas de sobrediagnósticos oscilan entre el 30% y el 40 %, creando una enfermedad que el paciente no tiene, prescribiendo tratamientos que el paciente no necesita e impidiendo un correcto abordaje de la verdadera enfermedad responsable de los síntomas, que frecuentemente son inespecíficos y comunes con otras enfermedades, tanto pulmonares como extrapulmonares. El tratamiento Inhalado con broncodilatadores y/o corticoides inhalados no debe ser sinónimo de tratamiento de la disnea, frecuentemente producida por enfermedades que no cursan con obstrucción de la vía aérea.

Si tenemos presente que el infradiagnóstico debe ser corregido, que no se ha demostrado que sean útiles programas de despistaje en población general, y los graves problemas de sobrediagnóstico, nuestro objetivo prioritario debe ser establecer programas asistenciales que ayuden a establecer un diagnóstico correcto a los pacientes que acuden a consulta con síntomas respiratorios y con sospecha clínica de EPOC¹¹. Este aspecto es muy importante, especialmente si tenemos en cuenta que al final estamos hablando de asegurar un correcto diagnóstico de la EPOC, donde posiblemente el sobrediagnóstico tenga una repercusión clínica, social y sanitaria, igual o superior al propio infradiagnóstico.

Una vez identificado que el principal problema en nuestro medio es garantizar la calidad en el diagnóstico de EPOC es necesario implementar un plan basado en 3 acciones prioritarias.

- 1.) **Asegurar una espirometría de calidad como requisito para establecer el diagnóstico.** Se sabe que una de las principales dificultades del diagnóstico correcto de la EPOC en España es la falta de conciencia sobre esta enfermedad entre los pacientes, los médicos y los sistemas sanitarios. Muchos pacientes asumen que su dificultad para respirar es un resultado natural del envejecimiento o de fumar y los médicos pueden tener dificultades para reconocer los síntomas de la EPOC debido a la falta de pruebas de función pulmonar y a la similitud de los síntomas con otras enfermedades cardiorrespiratorias. La ausencia de planes operativos reales, a diferencia de otras enfermedades como la diabetes, etc., hace que el paciente con EPOC sea considerado de segundo nivel, ya que frecuentemente se asume que está pagando el precio de su hábito

tabáquico. Curiosamente este planteamiento, que frecuentemente vemos hacia el paciente con EPOC, no se extrapola a otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo, como la cardiopatía isquémica o al cáncer de pulmón, donde los recursos que se dedican a gestionar estos procesos son muy superiores.

Por lo tanto, es necesario implementar un plan sencillo de educación que incluya, como requisito, la correcta realización de una espirometría postbroncodilatadora antes de poder establecer un diagnóstico de EPOC y, por lo tanto, prescribir un tratamiento a largo plazo en ese sentido. El coste de una espirometría correctamente realizada y valorada es cinco veces inferior al coste mensual de cualquiera de los principales tratamientos inhalados. Es muy importante que la espirometría esté correctamente valorada. En dos grandes series en atención primaria, donde se exigía un diagnóstico confirmado con espirometría, el 40 % de los pacientes no eran EPOC por la incorrecta valoración de la obstrucción en la espirometría^{7,10}.

- 2.) **Tratamiento personalizado con la mejor evidencia disponible.** Una vez superado el problema más grave, que es la calidad del diagnóstico, es relativamente sencillo establecer recomendaciones terapéuticas basadas en la mejor evidencia posible. El reto es trasladar de forma operativa y sencilla los mensajes de GOLD y GesEPOC a un entorno clínico^{3,12,13}.

El gran problema de las guías clínicas, tanto de GOLD como GesEPOC, de los planes asistenciales y de la estrategia nacional, es que son sumamente complejos, muchas veces con mensajes contradictorios entre sí, y de muy difícil aplicación en la práctica clínica, donde el tiempo que se puede dedicar al paciente es limitado. Por este motivo, es necesario establecer un plan de formación muy sencillo, que pueda resumirse en una simple hoja DinA4, pero que establezca, siguiendo un modelo de Pareto¹⁴, los elementos claves que son decisivos para el correcto manejo de los pacientes. La educación y capacitación de los médicos son fundamentales para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC en Castilla la Mancha, pero siempre basada en pocos mensajes clave, de gran relevancia, y fáciles de aplicar en cualquier entorno asistencial.

- 3.) **Circuitos integrales entre diferentes niveles asistenciales.** Es importante sensibilizar a la población sobre los riesgos de la EPOC y la importancia de llevar un estilo de vida saludable, como dejar de fumar, mantener una dieta equilibrada y realizar actividad física. Cuando el paciente tiene síntomas es fundamental que tenga una correcta valoración por su médico atención primaria y si es preciso, por neumología. Todos los médicos de atención primaria deben estar capacitados para diagnosticar y tratar adecuadamente a las personas con EPOC, para lo cual es necesario ofrecer formación específica en aquellos ámbitos donde esto no ocurra. Si existen dudas, es

fundamental una valoración por neumología, ya que es esencial evitar que se perpetúen en el tiempo errores en el diagnóstico o en el tratamiento.

Cuando la valoración inicial se ha realizado de forma adecuada, el seguimiento por atención primaria va a ser la clave para la mayoría de los pacientes que no presenten complicaciones. Un objetivo importante en este seguimiento es asegurar que los pacientes no fumen y que cumplan con su tratamiento. A nivel terapéutico, la adherencia al tratamiento juega un papel clave en el éxito del manejo del EPOC. Los pacientes con EPOC pueden tener dificultades para seguir su régimen terapéutico, especialmente si se trata de inhaladores, por lo que es necesario brindarles apoyo y educación, y simplificar al máximo el tratamiento.

Por otro lado, es importante destacar que la EPOC no es sólo una enfermedad respiratoria, sino que también está relacionada con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, ansiedad-depresión y diabetes. Por esta razón, la gestión de la EPOC debe ser integral y tener en cuenta el abordaje de otras comorbilidades. En un sistema sanitario público como el español, deben existir cauces fluidos de comunicación entre atención primaria y neumología, especialmente en los pacientes más graves o con necesidades especiales.

Como conclusión, la EPOC es un problema de salud pública en Castilla la Mancha, que requiere una acción inmediata y conjunta de todos los sectores involucrados¹³. La prevención del tabaquismo, el diagnóstico correcto y un manejo clínico basado en un abordaje personalizado, con la mejor evidencia científica, son objetivos factibles de implementar en Castilla la Mancha. Un adecuado manejo de los pacientes desde el inicio, además, debería traducirse en una reducción del número de visitas por un mejor control de la enfermedad, impactando favorablemente, no solo en el gasto, sino también en la sobrecarga asistencial.

Bibliografía:

1. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, Casanova C, Rodríguez González-Moro JM, Cosío BG, Sánchez G, Ancochea J. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021 Jan;57(1):61-69. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.024. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950310.
2. Izquierdo JL, Rodríguez JM, Almonacid C, Benavent M, Arroyo-Espiguero R, Agustí A. Real-life burden of hospitalisations due to COPD exacerbations in Spain. *ERJ Open Res*. 2022 Aug 15;8 (3): 00141-2022. doi: 10.1183/23120541.00141-2022. PMID: 35983537; PMCID: PMC9379352.
3. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martínez FJ, Montes de Oca M, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, López Varela MV, Wedzicha JA, Vogelmeier CF. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2023 Apr;59(4):232-248. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2023.02.009. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36933949.
4. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, Cooper BG, Culver B, Derom E, Hall GL, Hallstrand TS, Leuppi JD, MacIntyre N, McCormack M, Rosenfeld M, Swenson ER. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021. PMID: 34949706.
5. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1324-43. doi: 10.1183/09031936.00080312. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22743675; PMCID: PMC3786581.
6. Izquierdo JL, Morena D, González Y, Paredero JM, Pérez B, Graziani D, Gutiérrez M, Rodríguez JM. Clinical Management of COPD in a Real-World Setting. A Big Data Analysis. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57 (2): 94-100
7. Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE) [Has the treatment of COPD changed in Spain? Results of a community multicenter study (VICE)]. *Rev Clin Esp*. 2008 Jan;208(1):18-25.
8. Sator L, Horner A, Studnicka M, Lamprecht B, Kaiser B, McBurnie MA, Buist AS, Gnatiuc L, Mannino DM, Janson C, Bateman ED, Burney P; BOLD Collaborative Research Group. Overdiagnosis of COPD in Subjects with Unobstructed Spirometry: A BOLD Analysis. *Chest*. 2019 Aug;156(2):277-288. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.015. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30711480.
9. Golpe R, Díaz-Fernández M, Mengual-Macénlle N, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, Cano-Jiménez E. Sobrediagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en atención primaria. Prevalencia y condicionantes. *SEMERGEN*. 2017; 43: 557-64.
10. Miravittles M, Roman-Rodríguez M, Ribera X, Ritz J, Izquierdo JL. Inhaled Corticosteroid Use Among COPD Patients in Primary in Spain. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2022;17 245-258.
11. Van Boven JF. Costs of case-finding uncovered: time to revisit COPD's value pyramid?. *van Boven JFM. Thorax* August 2019; 74. 727-729.
12. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez J-T, Trigueros JA, et al., Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021. Updated pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2021.03.014>.
13. Izquierdo J, Casanova C, Celli B, Santos S, Sibila O, Sobradillo P, Agustí A. The 7 Cardinal Sins of COPD in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2022 Jun;58(6):498-

503. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.12.008. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35312507.

14. Richard Koch. El principio 80/20. Espasa Libros, S. L. U., 2009. Av. Diagonal, 662-664, 08034 Barcelona (España). ISBN: 978-84-493-3116-9.



CASO CLÍNICO

MÁS ALLÁ DE LA TOS BEYOND COUGH

Rodríguez Martínez, C¹; Cordero Bernabé, R²; Carrión Pérez, A. I¹; Haus Ortiz, P¹; Molina Cano, A³

1. Residente Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital de Hellín (Albacete).
2. Médico adjunto especialista en Medicina Interna, Hospital de Hellín (Albacete).
3. Médico adjunto especialista en Neumología, Hospital de Hellín (Albacete).

Resumen:

La tos crónica es un síntoma muy frecuente en la práctica clínica ambulatoria. En este caso describimos una mujer de 23 años que consulta por tos persistente en el servicio de urgencias. Tras numerosas pruebas complementarias y diversas complicaciones se consigue el diagnóstico definitivo y se procede al tratamiento, a pesar del cual la evolución no es favorable.

Palabras clave: tos, fiebre Q, mediastinoscopia, linfoma.

Resume:

Chronic cough is a very frequent symptom in outpatient clinical practice. In this case we describe a 23-year-old woman who consults for persistent cough in the emergency department. After numerous complementary tests and various complications, the definitive diagnosis is achieved and treatment is carried out, despite which the evolution is unfavorable.

Keywords: cough, Q fever, mediastinoscopy, lymphoma.

Introducción:

La tos crónica es una entidad que puede manifestarse de muy diversas formas en función de la patología causante, aunque su intensidad y frecuencia tienen poco valor diagnóstico¹. Por lo tanto, es necesario orientarse en función de la historia clínica, signos y síntomas del paciente y así reducir su amplio diagnóstico diferencial.

Observación clínica:

Una mujer de 23 años consulta por tos persistente en el servicio de urgencias. El único antecedente es el diagnóstico de ovario poliquístico y el contacto que refiere con animales: ninfas, perros y águilas.

La paciente acude a urgencias por un cuadro de tos persistente de tres meses de evolución que ha empeorado en los días previos, asociando expectoración verdosa, dolor torácico en relación con la tos y disnea de pequeños esfuerzos. Es diagnosticada de neumonía adquirida en la comunidad y dada de alta con amoxicilina/ácido clavulánico y levofloxacino. Tres semanas después consulta nuevamente en urgencias por persistencia de los síntomas respiratorios, añadiendo en estos momentos la presencia de prurito ocasional generalizado, objetivándose un empeoramiento radiológico (Figura 1 A y B), por lo que se decide ingreso hospitalario.

En ese momento la paciente se encuentra con buen estado general, estable y eupneica en reposo, destacando

únicamente a la exploración física la presencia de crepitantes secos en hemitórax derecho.

En la analítica realizada al ingreso destacaban valores positivos para *Coxiella burnetti*, con títulos IgG 1/80 e IgM 1/50. El resto de la analítica, incluyendo serologías para VIH, *T. pallidum*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* y *T. gondii* resultaron negativos.

Ante la sospecha inicial de proceso infeccioso que no había respondido al tratamiento previo, se pauta azitromicina y ceftriaxona. Al mismo tiempo se solicita TC torácico en el que se observa una imagen de densidad de partes blandas que comprime el bronquio vascular acompañado de infiltrado en relación con neumonitis en lóbulo superior derecho y lóbulo medio de patrón mixto (Figura 1 C).

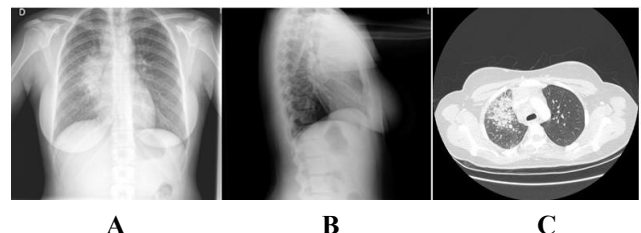


Figura 1. A y B: rx de tórax en la que se observa aumento de densidad parahiliar derecha. C: TC torácico en el que se observa infiltrado en relación con neumonitis en lóbulo superior derecho y lóbulo medio de patrón mixto.

Se realizan mantoux y cultivos de esputo repetidos incluyendo BAAR que son negativos. Además, se solicita

una broncoscopia durante la cual presentó broncoespasmo severo siendo necesaria la suspensión de la prueba y reprogramándose días después en quirófano bajo anestesia general. Durante la realización de la segunda broncoscopia la paciente vuelve a presentar episodios de desaturación importante, siendo necesaria la intubación orotraqueal. Dadas las complicaciones, la paciente sale de quirófano intubada e ingresa en la unidad de cuidados intensivos. Ese mismo día se recibe el segundo resultado de las serologías atípicas, objetivándose seroconversión de *Coxiella burnetii* con títulos IgG 1/320 e IgM 1/25, lo que hizo pensar en una posible fiebre Q como etiología del proceso subyacente.

Durante su estancia en UCI presenta abundantes secreciones sanguinolentas e hipofonesis en hemitórax derecho con soplo tubárico, por lo que se realiza radiografía de tórax con aumento del infiltrado derecho, afectando a los tres lóbulos. Se inicia tratamiento empírico con imipenem, levofloxacino y doxiciclina, así como metilprednisolona y broncodilatadores. En las siguientes 24 horas hay una progresiva mejoría clínica, lo que conlleva a la estabilización hemodinámica de la paciente, sin

nuevos episodios de fiebre y los reactantes de fase aguda en descenso. Dada la estabilidad clínica se decide alta a planta para continuidad de cuidados.

La paciente continúa mejorando y ante la sospecha de Fiebre Q se suspende el tratamiento con imipenem y fluconazol tras 10 días y se mantiene con doxiciclina 100mg/12h. Se retiran progresivamente los corticoides y, a raíz del descenso de los mismos, nuestra paciente empeora clínicamente, presentando nuevamente tos y disnea, acompañado de un mayor infiltrado pulmonar bilateral en la radiografía de tórax, así como una elevación analítica de los reactantes de fase (PCR y VSG).

Por este motivo, se replantea la situación en sesión clínica, descartándose de manera razonada el origen infeccioso de la clínica ante la falta de respuesta a las distintas tandas de antibióticos, y al empeoramiento tras la disminución de la dosis de corticoides. Se realiza BAG pulmonar dirigida por TAC y EBUS, así como biopsia de médula ósea. Los resultados recibidos de la BAG pulmonar orientan a un posible síndrome linfoproliferativo, siendo necesaria una mayor muestra para poder confirmarlo. Sin embargo, la biopsia de médula ósea y la ganglionar/pulmonar guiada por EBUS no fueron diagnósticas, por lo que se comenta el caso con cirugía torácica para valorar la realización de una mediastinoscopia para exéresis de ganglio mediastínico.

Se realiza mediastinoscopia sin complicaciones inmediatas, obteniéndose en la muestra enviada a anatomía patológica hallazgos compatibles con Linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular variante sincitial, por lo que se comenta el caso con hematología para valorar opciones de tratamiento y se realiza PET-TC para valorar extensión de la enfermedad.

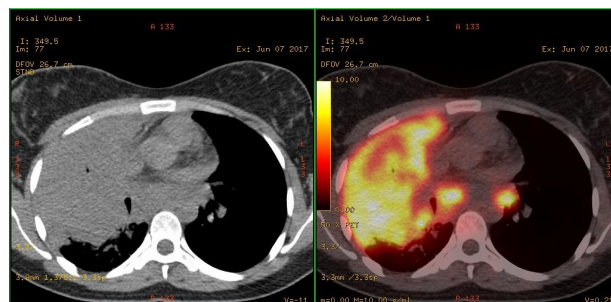


Figura 2. PET-TC en el que se observan conglomerados hipermetabólicos supra e infra diafragmáticos y pulmonares derechos.

Se comienza primera línea de quimioterapia con doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dexametasona (ABVD) sin obtener respuesta, presentando además un derrame pleural masivo cuyo diagnóstico anatomopatológico sugiere infiltración por linfoma de Hodgkin, por lo que es trasladada al Hospital de Albacete, donde se realiza toracocentesis evacuadora y se inicia segunda línea de tratamiento con etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino (ESHAP). En el PET-TAC de control hay progresión de la enfermedad con nuevas adenopatías retroperitoneales y afectación de la médula ósea. Por este motivo se inicia tercera línea de tratamiento con bendamustina-brentuximab a la cual también fue refractaria y finalmente derivada a un ensayo clínico al Instituto Catalán de Oncología, en Barcelona.

Discusión:

La Enfermedad de Hodgkin, considerada una neoplasia linfoide, se clasifica en 5 grupos: esclerosis nodular, predominio linfocítico, celularidad mixta, depleción linfocítica y no clasificados.

El tipo esclerosis nodular es el más frecuente y se divide en 2 grados, con características morfológicas y pronósticas diferentes². Es más común en mujeres, afecta fundamentalmente a adolescentes y adultos jóvenes, con predilección por los ganglios

cervicales, supraclaviculares y mediastínicos. La esclerosis nodular grado I es la Enfermedad de Hodgkin considerada de mejor pronóstico. La forma “sincitial” es un cuadro histológico con células anaplásicas formando nidos y equivale al grado II, asociado con una pobre respuesta a la terapéutica inicial, elevados niveles de recaída y disminución de la supervivencia³⁻⁶.

El interés del caso clínico presentado radica fundamentalmente en:

- La interpretación inicial como Fiebre Q que se hizo de la seroconversión de los títulos de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*. Tras pautar el tratamiento indicado para dicha infección no hubo respuesta, lo que llevó a descartar el posible origen infeccioso y replantear el caso.

- La dificultad para la confirmación del diagnóstico. Debido principalmente a las complicaciones que la paciente presentó a lo largo del estudio, desde el retraso en la sospecha diagnóstica ante un cuadro considerado

inicialmente de origen infeccioso sin respuesta a tratamiento, hasta los episodios de broncoespamos severos que requirieron intubación orotraqueal, la muestra de tejido insuficiente para la anatomía patológica y la presencia de factores de confusión como el contacto con animales o la seroconversión de *Coxiella burnetii*.

- La baja prevalencia de esta variedad de linfomas, como demuestra la escasa literatura disponible. Recientemente algunos autores han descrito la relación de *Coxiella burnetii* con un aumento del riesgo de desarrollo de linfomas. Por esto, el linfoma debe ser considerado como diagnóstico en pacientes con Fiebre Q y alteraciones linfoides, especialmente aquellos con infecciones persistentes localizadas⁷.

Bibliografía:

1. A. Pacheco et al. ArchBronconeumologia.2015;51(11):579-589
2. Bellas Menéndez C. Linfoma Hodgkin. Rev Esp Pat. 2004;27:129-138.
3. Granot N, Ben-Barak A, Fisher Y, et al. Syncytial variant of nodular sclerosing Hodgkin lymphoma in children: A prognostic factor? Pediatric Hematol Oncol. 2018 Feb 8:1-4.
4. Mesa Cuervo J, Espinosa Martínez E, Hernández Padrón C, Losada Buchillón R, Plasencia Ternblón A, Hernández Ramírez P. Enfermedad de Hodgkin: nuevos conceptos clínico- patológicos. Rev cubana hematol Inmunol Hemoter. 2016;1:21-9.
5. Sethi T, Mguym V, Li S, Morgan D, Greer J, Reedy N. Differences in outcome of patients with syncytial variant Hodgkin lymphoma compared with typical nodular esclerosis Hodgkin lymphoma. Ther Adv Hematol. 2017 Jan; 8(1):13-20.
6. Stanley MW, Powers CN. Syncytial variant of nodular sclerosing Hodgkin 2 disease: fine- needle aspiration findings in two cases. Diagn Cytopathol. 1997 Dec; 17(6):477-9
7. Melenotte C, Million M, Audoly G, Gorse A, Dutronc H, Roland G et al. B-cell non- Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. Blood. 2015;127(1):113-121.



CASO CLÍNICO

Diagnostico por ecobroncoscopia de sarcoidosis pulmonar inducida por fármacos en paciente con melanoma maligno

Endobronchial ultrasound diagnosis of drug-induced pulmonary sarcoidosis in a patient with malignant melanoma

Rojas-Tula DG¹; Bravo Nieto JM¹; Prato Varela JO².

¹Servicio de Neumología, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, España.

²Servicio de Oncología, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, España.

Resumen:

Presentamos el caso de un varón de 30 años diagnosticado de melanoma maligno BRAF mutado, tratado inicialmente con interferón alfa-2b con progresión de la enfermedad, cambiando a esquema de ipilimumab más nivolumab desarrollando linfadenitis granulomatosa mediastínica diagnosticada mediante ecobroncoscopia. Hasta la actualidad se han descrito más de 50 fármacos asociados con la sarcoidosis inducida por fármacos (SIF), siendo los más frecuentes los interferones, inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI), anti TNF- α y antirretrovirales. En la mayoría de los casos el tratamiento consiste en la retirada del agente causante, sin embargo, en otras ocasiones es necesario el uso de corticoides u otros fármacos inmunosupresores. Es importante reconocer esta asociación ya que en pacientes oncológicos nos pueden llevar a un diagnóstico erróneo de enfermedad metastásica.

Palabras clave: EBUS, sarcoidosis inducida por fármacos, ipilimumab, nivolumab, corticoides.

Resume:

We present the case of a 30-year-old man who was diagnosed of a malignant melanoma with BRAF mutated. The patient was initially treated with interferon alfa-2b with disease progression, changing to a regimen of ipilimumab plus nivolumab, developing mediastinal granulomatous lymphadenitis, diagnosed by endobronchial ultrasound. To date, more than 50 drugs associated with drug-induced sarcoidosis (DIS) have been described, the most frequent were interferons, immune checkpoint inhibitors (IPCI), anti-TNF- α and antiretrovirals. In most cases, the treatment consists of removing the causative agent, however, on other occasions the use of corticosteroids or other immunosuppressive drugs is necessary. It is important to recognize this association since in cancer patients it can lead to an erroneous diagnosis of metastatic disease.

Keywords: USEB, drug-induced sarcoidosis, ipilimumab, nivolumab, corticosteroids.

Introducción:

La sarcoidosis inducida por fármacos (SIF) es una reacción tisular granulomatosa sistémica, indistinguible de la sarcoidosis, que ocurre en relación temporal con el inicio de un fármaco nocivo¹.

Los fármacos más comunes que se relacionan con este tipo de reacciones son los interferones, inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI), anti TNF- α y antirretrovirales, cuya presentación clínica es similar a la sarcoidosis y la base del tratamiento consiste en la retirada del fármaco.

Durante los últimos años la ecobroncoscopia (EBUS) se ha convertido en el procedimiento de elección para la estadificación mediastínica en pacientes con neoplasias pulmonares y sospecha de metástasis a distancia de otros tumores, teniendo también un papel destacado en el diagnóstico diferencial de patología infecciosa o granulomatosa.

Observación clínica:

Varón de 30 años sin antecedentes patológicos relevantes, fumador activo con un índice paquetes-año (IPA) de 7.5, valorado en junio de 2017 por adenopatías axilares derechas de 3 meses de evolución, realizándose biopsia ganglionar con diagnóstico de metástasis de melanoma, siendo valorado por dermatología y otorrinolaringología sin observar lesiones sospechosas, colonoscopia sin hallazgos patológicos y PET TC sin evidencia de enfermedad maligna macroscópica desde el punto de vista metabólico. En octubre de 2017 y con diagnóstico de melanoma maligno BRAF mutado con primario desconocido se inició tratamiento con dosis altas de interferón alfa-2b. En octubre de 2018 acude a urgencias por hemoptisis no amenazante que fue tratada de forma ambulatoria, solicitando TC de tórax donde se observaron múltiples nódulos pulmonares sugestivos de metástasis, por lo que se decide iniciar inmunoterapia con ipilimumab y nivolumab. A los dos meses se realiza PET TC que concluye nódulos pulmonares sugestivos de metástasis y adenopatías hiliomediaestínicas de probable carácter reactivo/inflamatorio

(figura 1). En enero de 2019 y tras 3 ciclos de ipilimumab y nivolumab, se pasa a esquema de mantenimiento con nivolumab, ingresando un mes después por hepatitis inmunorrelacionada siendo necesaria la suspensión temporal hasta nuevo ingreso en julio de 2019 por toxicidad hepática y tiroidea que obligó a la retirada definitiva del fármaco, siendo necesario tratamiento con corticoides sistémicos. En septiembre de 2019 se realiza nuevo PET TC que informa remisión completa con discreta actividad metabólica hiliomediastínica y posterior normalización de las alteraciones metabólicas de probable origen inflamatorio en estudio realizado en enero de 2020. En mayo del mismo año hay reaparición de adenopatías hiliomediastínicas en región paratraqueal derecha, región prevascular izquierda, ambos hilios pulmonares, región subcarinal, y ventana aortopulmonar, siendo esta última la de mayor actividad glucídica, con SUV máx. 11 y de aprox. 11.7 mm de diámetro en su eje corto, que sugieren cambios reactivos en el contexto de tratamiento con inmunoterapia (figura 1). Ante estos hallazgos y estando el paciente asintomático se decidió seguimiento clínico-radiológico, observando disminución del metabolismo glucídico en PET TC de agosto. Se realizó nuevo PET TC en enero de 2021 donde se observaba progresión metabólica hiliomediastínica (figura 1), refiriendo el paciente astenia, hiporexia y sensación de disnea de esfuerzo en los 2 meses previos, por lo que, tras valoración en comité multidisciplinar con neumología, se realiza ecobroncoscopia bajo sedación moderada con midazolam 1 mg, fentanilo 50 mcg y propofol 50 mg, con videobroncoscopio ecográfico Pentax EB-1570UK 2.0, observando adenopatías de bordes bien definidos de predominio en regiones paratraqueales bajas e interlobares bilaterales, siendo la de mayor tamaño en la región subcarinal de 26.6 x 17.6 mm (Figura 2), realizando punciones con aguja COOK Echo-HC 22-EBUS-P. El resultado anatomopatológico informa material fibrino-leucocitario que engloba células de epitelio respiratorio sin atipia y nidos compactos de células epitelioides (granulomas) sin necrosis. La tinción con S-100 ha resultado negativa. Con Pas y Ziehl no se observan hongos ni BAAR, concluyendo el diagnóstico de linfadenitis granulomatosa.

Se inició tratamiento con prednisona 30 mg (0.5 mg/Kg/d) con pauta descendente a 20 mg a las 4 semanas y luego de 5 mg mensual, realizando en abril nuevo PET TC que muestra disminución morfometabólica de las adenopatías, junto que mejoría de los síntomas referidos por el paciente, persistiendo solo astenia leve. Tras completar 6 meses de tratamiento con corticoides se suspende y se realiza PET TC en octubre 2021 que concluye regresión morfometabólica significativa de las adenopatías y en febrero de 2022 estudio sin evidencia de patología maligna macroscópica desde el punto de vista metabólico (figura 1).

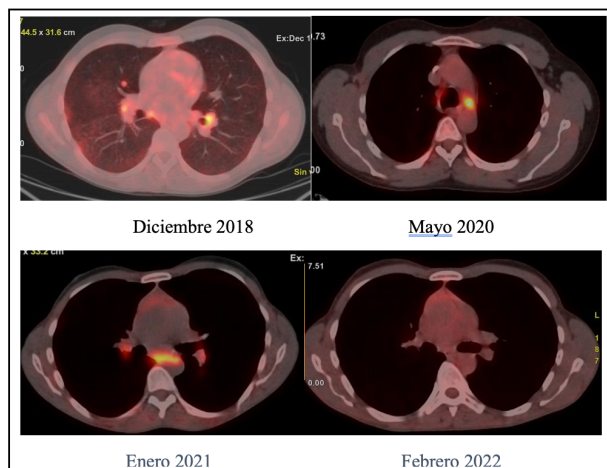


Figura 1. PET TC

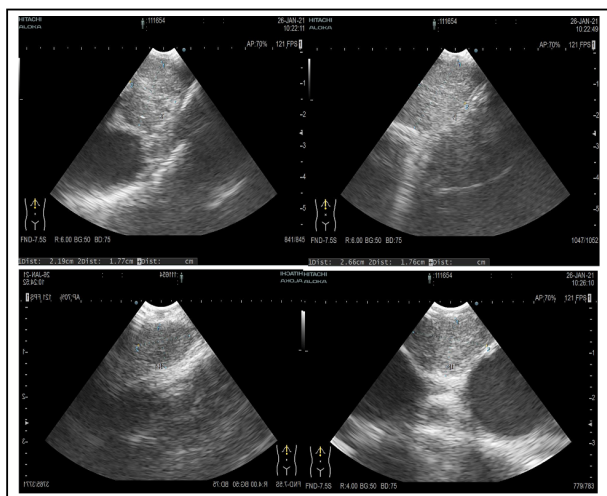


Figura 2: Visión ecobroncoscópica de adenopatías mediastínicas. Imágenes superiores corresponden a región subcarinal. Inferior izquierda región paratraqueal derecha. Inferior derecha región paratraqueal izquierda

Discusión:

La SIF es una reacción tisular granulomatosa multisistémica, indistinguible de la sarcoidosis, que ocurre en relación temporal con la exposición a un fármaco nocivo, sin antecedentes sugestivos de sarcoidosis antes de iniciar el fármaco y con mejoría o resolución de los síntomas y signos dentro de las semanas o meses posteriores a la suspensión del fármaco, pudiendo reaparecer con una nueva provocación^{1,2}.

Se han descrito más de 50 fármacos asociados a la SIF², siendo los más comúnmente relacionados los interferones (alfa-2a, alfa-2b, peginterferones), antirretrovirales, anti TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab), IPCI sea por medio de los inhibidores del receptor de muerte celular programada (PD1) o su ligando (PDL1) como sería el caso del nivolumab y pembrolizumab, como por la vía de la inhibición del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) como lo es el ipilimumab^{2,3}. En nuestro caso el paciente recibió tratamiento inicial para melanoma maligno con interferón alfa-2b, sin embargo tras progresión de la enfermedad se inició la combinación de ipilimumab con nivolumab que tiene indicación para el tratamiento del melanoma

avanzado (irresecable o metastásico) en adultos, observándose a los 2 meses del inicio de dicha terapia los primeros hallazgos patológicos hiliomediastínicos descritos en PET TC, por lo que se consideró dicha asociación como la causa de la reacción sarcoidea, basándonos en que ipilimumab es IPCI más comúnmente asociado con SIF principalmente en paciente con melanoma, aunque también hay casos descritos de SIF con la combinación de ipilimumab y nivolumab en adenocarcinoma de pulmón metastásico^{1,4}. La SIF se diagnosticó con una media de 4.6 meses después del inicio de los IPCI, sin embargo se han desarrollado casos desde 3 semanas hasta casi 2 años del inicio de la terapia.

El mecanismo fisiopatológico de la granulomatosis sarcoidea se desconoce y no está claro si estos medicamentos realmente la provocan, si hacen que el sistema inmunitario sea más susceptible a su desarrollo, si exacerban casos subclínicos o causan condiciones distintas de la sarcoidosis¹. En el caso de los IPCI se ha planteado un aumento de la expresión de marcadores asociados a TH1, así como un aumento en la expansión de las células Th17 que han demostrado promover la formación de granulomas y la fibrosis inducida por sarcoidosis^{1,3}. En el caso de otros fármacos como los anti TNF- α se ha sugerido que pueden modular la expresión de citocinas IL-2, IL-8 y gammainterferón, estando implicadas en la formación y mantenimiento del granuloma, mediante estimulación de una respuesta TH1^{5,6}.

La afectación pulmonar es la manifestación más común (84.7%), seguida de las lesiones cutáneas (pápulas, placas, nódulos)³. Puede cursar de forma asintomática e identificarse en pruebas radiológicas de rutina o seguimiento de un proceso de base, manifestarse con síntomas como tos o disnea, observándose en algunos casos cifras elevadas de calcio sérico o enzima convertidora de angiotensina. La afectación pulmonar grave o potencialmente mortal es poco común.

El diagnóstico diferencial es amplio, principalmente con enfermedades malignas, inflamatorias o infecciosas, destacando, dentro de las últimas, la tuberculosis, micobacterias atípicas y criptococosis. Como estrategia diagnóstica para tal fin, la EBUS-TBNA ha demostrado una adecuada sensibilidad para el diagnóstico de enfermedades granulomatosas superior al 80% (sarcoidosis 80,4%,

tuberculosis 84,2%), claramente superior a la rentabilidad de las técnicas endoscópicas tradicionales como la biopsia transbronquial o punción transbronquial ciega⁷.

La SIF habitualmente se resuelve espontáneamente con la retirada del fármaco agresor y el paciente puede estar asintomático o con síntomas leves, por lo que se debe sopesar el riesgo-beneficio de la retirada del mismo en cuanto al control de la enfermedad de base. Si el medicamento está causando síntomas significativos se puede plantear tratamiento con corticoides u otras terapias empleadas contra la sarcoidosis. Hay que tener en cuenta que en el caso de los IPCI la presencia de SIF puede indicar una potente respuesta antitumoral, por lo que hay que considerar continuar con el fármaco si las condiciones clínicas del paciente lo permiten; en algunos casos cambiar por otro fármaco de la misma clase del agente agresor puede resolver la reacción sarcoidea¹.

Bibliografía:

1. Chopra A. et al. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest*. 2018 Sep;154(3):664-677.
2. Cohen Aubart F. et al. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *J Intern Med*. 2020 Sep;288(3):356-362.
3. Cornejo C. et al. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Nov;81(5):1165-1175.
4. Suozzi K, et al. Immune-related sarcoidosis observed in combination ipilimumab and nivolumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2016 Jul 14;2(3):264-8.
5. Gifre L. et al. Sarcoidosis pulmonar inducida por antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide: presentación de un caso y revisión de la literatura médica. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(4):208-212.
6. Butnor K. Pulmonary Sarcoidosis Induced by Interferon- α Therapy. *An J Surg Pathol*. 2005 Jul;29(7):976-979.
7. García Luján R. et al. Experiencia inicial en el diagnóstico de patologías distintas al carcinoma broncogénico por ecobroncoscopia. *Revista de Patología Respiratoria*. 2012; 15(4): 136-139.



Normas de publicación

El trabajo debe tener una carta de presentación dirigida al Comité Editorial en la que se hable de la aportación que supone. Debe constar el nombre de los autores en orden, con su lugar de origen, y el autor para la correspondencia, con su email y datos para localización. Constará en esta carta la cesión del *Copyright* y la declaración de posibles conflictos de interés.

Se enviará como documento adjunto a revistasocampar@gmail.com, especificando en el asunto el tipo de trabajo del que se trata (editorial, revisión, original, caso clínico...).

- *Editorial*. Será un comentario crítico que realiza un experto sobre un trabajo original que se publica en el mismo número de la revista o por encargo sobre un tema de actualidad. La extensión máxima será de cuatro páginas DIN A4 en letra *Times New Roman*, cuerpo 12 y a doble espacio. El contenido del artículo puede estar apoyado en un máximo de 10 citas bibliográficas.
- *Originales*. Hacen referencia a trabajos de investigación clínica o experimental en patología respiratoria. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudios de casos y controles, estudio de cohortes y ensayos controlados. La extensión máxima recomendada es de doce páginas DIN A4 y se aceptarán hasta 6 figuras y 6 tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis. Debe constar de resúmenes en español e inglés, palabras claves en español e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y bibliografía.
- *Artículos de revisión*. Pretenderán hacer una revisión de un tema. En ocasiones, y según las circunstancias, podrán ser encargados. No deberán tener, por regla general, una extensión mayor de quince páginas DIN A4. El número de firmantes no será superior a seis. Debe constar de resúmenes en español e inglés, palabras claves en español e inglés, introducción, desarrollo, conclusión y bibliografía.
- *Cartas al director*. Se permitirá el comentario u objeciones relativas a artículos publicados en la revista y las observaciones concretas que permitan resumirse en forma de carta. La extensión máxima será de dos páginas DIN A4, un máximo de 5 citas bibliográficas y una figura o una tabla. El número de firmantes no podrá ser superior a seis, aunque se recomiendan tres.

- *Casos clínicos*. Describirán uno o más casos de interés excepcional y que aporten nuevos datos al conocimiento diagnóstico o terapéutico de una patología concreta. Se estructurarán como sigue: título en castellano y en inglés, resumen y *abstract* no estructurado, palabras clave y *keywords* (de tres a seis), introducción, observación clínica, discusión y bibliografía. La extensión aconsejable del texto será de cuatro páginas DIN A4. Se admitirá hasta un máximo de dos figuras y/o tablas. No deberán sobrepasarse las 10 citas bibliográficas. Se permitirá hasta 6 firmantes.
- *Imagen especial*. Entre 1 y 4 imágenes o tablas de especial relevancia y especial contenido didáctico. Deberá contener un párrafo explicativo y una mínima bibliografía (máximo 5). El número de firmantes será de hasta 6, aunque se recomiendan 3. La extensión máxima será de dos páginas DIN A4.
- *Artículos especiales, misceláneas, noticias, etc.* Serán siempre por encargo y se adaptarán a las normas dadas en el mismo encargo por el comité editorial.

Se utilizará letra *Times New Roman*, cuerpo 12 y a doble espacio.

En la medida de lo posible, las figuras (excepto fotos), los gráficos y las tablas serán en escala de grises y, en caso de incluir algún color, será en tonos rojos y/o azules.

La bibliografía deberá contener únicamente las citas más pertinentes, presentadas por orden de aparición en el texto y numeradas consecutivamente. Cuando se mencionan autores en el texto se incluirán los nombres, si son uno o dos. Cuando sean más, se citará tan sólo al primero, seguido de la expresión *et al.* y, en ambos casos, el número de la cita correspondiente. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse entre las citas, con el nombre de la revista, seguido por "en prensa" entre paréntesis. Las citas bibliográficas deberán estar correctamente redactadas y se comprobarán siempre con su publicación original. Los nombres de las revistas deberán abreviarse de acuerdo con el estilo utilizado en el *Index Medicus* y para la confección detallada de las citas se seguirán estrictamente las normas de Vancouver (disponibles en <http://www.icmje.org>).

El Comité Editorial se reservará el derecho para publicar o no publicar aquello que considere.

La recepción de un trabajo por la revista no implica su publicación. El autor será informado del proceso de evaluación. La presentación de un trabajo a la revista supone el permiso para la publicación y difusión por parte de ésta del autor. El autor debe manifestar que su trabajo respeta los derechos de autor de terceros.

SOCAMPAR

Sociedad Castellano-Manchega de
Patología Respiratoria

<http://www.socampar.com>



Revista SOCAMPAR

Patología del tórax

<http://www.revista-socampar.com>