



Revista SOCAMPAR

Patología del tórax

Volumen 9

Número 2

Julio 2024

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: Eugenia Núñez Lara

Vocal de residentes: María de la Cruz Rodríguez

Webmaster:

Francisco Javier Agustín Martínez



ÍNDICE

EDITORIAL

- ¡Ay, Qué asco! con las sopladoras** 34
Oh, how disgusting! with the blowers

Godoy Mayoral R

ORIGINAL

- Daño Pulmonar Inducido por Ventilación Mecánica.** 36
Mechanical Ventilation Induced Lung Injury.

Almonte Batista WM, Alcaraz Barcelona M, Ceballos Romero JC, Almonte García CE, Hurtado Fuentes Alvaro, Godoy Mayoral, R

- Capacidad de CHATGPT en la resolución correcta de las preguntas de neumología del examen mir .** 44
CHATGPT's ability in the correct resolution of the pneumology questions of the mir exam.

Diego Meléndez , José Luis Izquierdo

REVISIÓN

- Estudio UPLIFT - Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium –**
y subestudios derivados. Resumen bibliográfico de los resultados obtenidos hasta 2024. 50
UPLIFT study - Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium - and
derived substudies. Bibliographic summary of the results obtained until 2024.

Callejas González FJ, Genovés Crespo M, Cruz Ruiz J, Bravo Fernández R, Hurtado Fuentes Á , Martínez Alfonso D, Godoy R

CASOS CLÍNICOS

- Empiema secundario a infección por Clostridium Perfringens. A propósito de un caso.** 66
Secondary empyema to Clostridium Perfringens infection. About a case

Miguel Alonso Rodríguez, Sonia López Monzoni, Ana Cristina Rubio Bernardo, Beatriz María Daviu Cobian, Carolina Campos Pérez, Diego Moreno Valles

- Causa muy infrecuente de masas pleurales en paciente con derrame pleural.** 68
Very rare cause of pleural masses in a patient with pleural effusion

Moreno Sánchez, F, Sánchez Baillo, R , Díaz-Cordovés Menéndez, A, Agustín Martínez, FJ, Hidalgo Carvajal, R, Sayas Catalán, J

- Secuelas pulmonares covid-19, reporte de un caso no descrito en la literatura.** 72
Pulmonary sequelae of covid-19, report of a case not described in the literature

María del Camino Rodríguez Calvo, Jesús García Serrano, Luis Muñoz Olmo, Ildefonso Hidalgo Hurtado, César Madrid López, Cristina Osuna Otal



EDITORIAL

¡Ay, Qué asco! con las sopladoras

Oh, how disgusting! with the blowers

Autor: Raúl Godoy Mayoral

Imagina un pedacito del suelo de una calle cualquiera, pisoteado una y otra vez por suelas de zapatos que han pisado previamente barro, orina, heces, suciedad...

Imagina los bichos correteando: hormigas, ciempiés, cucarachas, algún cadáver de alguno de ellos, algún resto en forma de excremento, alguna pata de saltamontes.

Imagina el lugar lleno de polvo acumulado, de hojas en descomposición.

Imagina un hombre que pasa y expectora, un perro que orina o... Imagina que lo recojan, pero aquí no vale la regla del contacto de los 10 segundos.

Imagina los hongos, las bacterias, los virus, las proteínas...

Todo en un pedacito del suelo de una calle cualquiera.

Uno de nosotros pasa por ahí y observa con orgullo como sus impuestos municipales consiguen que un equipo de limpieza se haga cargo de la situación de ese pedacito de suelo.

Ves a un hombre con una máquina que, en vez de aspirar, sopla arrastrando la suciedad, aerosolizando la porquería. La nube generada te envuelve y tú... ¡¡la respiras!!.

Eso puede tener consecuencias importantes para tu salud:

- Irritación e inflamación de tus vías aéreas de forma directa, con la producción de moco y tos y dificultad respiratoria.

- Reacciones de hipersensibilidad que, pueden ser agudas y acabar en una neumonitis que te lleve al hospital, o subagudas/crónicas y producirte problemas a largo plazo.
- Reacciones inflamatorias crónicas por inhalación de polvo inorgánico, es cierto que se suele requerir dosis importantes de material para producir una neumoconiosis, pero esta exposición puede ser crónica (ya que esto se repite día tras día).
- Infecciones por las bacterias, virus u hongos que hay en esa nube.

Todo lo anterior se refiere a personas sanas, pero imaginarnos en personas enfermas, con problemas respiratorios: asma, EPOC, secuelas de procesos previos. Imaginarnos en persona inmunodeprimidas: neumonías, infecciones fúngicas...

Una de las labores de nuestra sociedad es la promoción de la salud. Hemos pedido que nos reciba el gobierno municipal de Albacete para hablar sobre el tema, para entablar una colaboración entre ellos, el Comité de EPID del Complejo Hospitalario de Albacete y la SOCAMPAR (Sociedad Castellano Manchega de Patología Respiratoria). Llevamos meses esperando, quizás tengamos que buscar otras formas de concienciación pública.

Seguimos adelante contando con nuestros socios, que son nuestro mayor valor.

Gracias por vuestro apoyo.

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



ORIGINAL

DAÑO PULMONAR INDUCIDO POR VENTILACIÓN MECÁNICA

Mechanical Ventilation Induced Lung Injury

Autores: Almonte Batista WM¹, Alcaraz Barcelona M¹, Ceballos Romero JC¹, Almonte García CE², Hurtado Fuentes Alvaro³, Godoy Mayoral, R¹

¹Servicio de Neumología. Hospital General Albacete. Albacete

²Servicio de Cirugía de Tórax. Hospital General de Albacete

³Facultativo de Neumología. Hospital Hellín

Resumen:

Objetivo: esta revisión de la literatura sobre el Daño Pulmonar Inducido por Ventilación Mecánica (DPIVM) tuvo como objetivo analizar la incidencia del DPIVM, identificar los factores de riesgo asociados, revisar las estrategias de prevención implementadas y destacar las buenas prácticas clínicas recomendadas.

Método: se llevó a cabo una revisión de estudios científicos relevantes publicados en bases de datos médicas. La búsqueda se centró en investigaciones que abordaran la incidencia, factores de riesgo, estrategias de prevención y buenas prácticas clínicas relacionadas con el DPIVM. La inclusión de estudios se basó en criterios tales como fecha de publicación, tipo de documentos, y disponibilidad de estos.

Resultados: La revisión reveló que el DPIVM afecta a una proporción significativa de pacientes bajo ventilación mecánica, con una presentación clínica variable. Se identificaron factores de riesgo clave, incluyendo presión inspiratoria elevada, volumen tidal inadecuado y condiciones preexistentes. Las estrategias de prevención, especialmente la aplicación de ventilación con bajo volumen tidal y la limitación de la presión inspiratoria, demostraron ser eficaces en la reducción de la incidencia del DPIVM.

Conclusiones: esta revisión resalta la importancia de abordar el DPIVM desde una perspectiva integral. La individualización de la estrategia de ventilación, la monitorización constante y la adaptación dinámica de los parámetros son esenciales para prevenir la lesión pulmonar. Las estrategias de prevención y las buenas prácticas clínicas desempeñan un papel crucial en mejorar los resultados y la seguridad de los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva en entornos de cuidados críticos.

Palabras clave: Ventilación mecánica, Lesión pulmonar, Prevención ventilatoria, DPIVM.

Resume:

Objective: this review of the literature on Mechanical Ventilation Induced Lung Injury (VILI) aimed to analyze the incidence of VILI, identify associated risk factors, review implemented prevention strategies and highlight recommended good clinical practices.

Method: a review of relevant scientific studies published in medical databases was carried out. The search focused on research addressing incidence, risk factors, prevention strategies and good clinical practices related to VILI. Inclusion of studies was based on criteria such as date of publication, type of papers, and availability of papers.

Results: The review revealed that VILI affects a significant proportion of patients on mechanical ventilation, with a variable clinical presentation. Key risk factors were identified, including elevated inspiratory pressure, inadequate tidal volume, and pre-existing conditions. Prevention strategies, especially the application of low tidal volume ventilation and inspiratory pressure limitation, were shown to be effective in reducing the incidence of VILI.

Conclusions: This review highlights the importance of approaching VILI from a comprehensive perspective. Individualization of ventilation strategy, constant monitoring and dynamic adaptation of parameters are essential to prevent lung injury. Prevention strategies and good clinical practices play a crucial role in improving the outcomes and safety of patients undergoing invasive mechanical ventilation in critical care settings.

Key words: Mechanical ventilation, Lung injury, Ventilatory prevention, VILI.

Introducción:

La ventilación mecánica es un procedimiento médico que implica el uso de un dispositivo mecánico, como un ventilador, para ayudar o reemplazar la función respiratoria de una persona. Se utiliza comúnmente en situaciones en las que el paciente tiene dificultades para respirar por

sí mismo o cuando es necesario proporcionar un soporte respiratorio adicional (1,2). Con relación a la ventilación mecánica, existen dos tipos principales, esto es: (i) Ventilación Mecánica Invasiva (VMI, en la que se introduce un tubo endotraqueal a través de la boca o la nariz del paciente y hacia la tráquea, dónde este tubo está conectado

al ventilador mecánico, que administra aire en los pulmones y facilita la eliminación del dióxido de carbono. (ii) Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI), que es un enfoque que implica el uso de máscaras faciales o interfaces similares sin la necesidad de insertar un tubo en la tráquea. Este último tipo, es comúnmente utilizado en casos de insuficiencia respiratoria menos grave (3).

Así pues, la ventilación mecánica es una herramienta esencial en el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica, ya que puede proporcionar el soporte necesario para mantener una oxigenación adecuada y facilitar la eliminación de dióxido de carbono en pacientes que, por diversas razones, no pueden realizar estas funciones de manera efectiva por sí mismos. Sin embargo, es importante destacar que el uso prolongado de la ventilación mecánica puede tener riesgos asociados, como el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica (DPIVM), por lo que su implementación y supervisión deben llevarse a cabo con precaución y cuidado clínico (4).

El DPIVM es un fenómeno complejo que involucra una serie de alteraciones fisiopatológicas en los pulmones como respuesta a la presión y el volumen generados por el ventilador mecánico. Esta lesión puede manifestarse de diversas formas, desde inflamación pulmonar hasta la lesión directa de los tejidos, comprometiendo la función respiratoria y prolongando la duración de la asistencia ventilatoria (5). A lo largo de los años, se ha reconocido la importancia de entender los mecanismos subyacentes del DPIVM y de adoptar estrategias ventilatorias más seguras. La investigación en este campo ha llevado al desarrollo de enfoques ventilatorios protectores, que buscan minimizar el riesgo de daño pulmonar mientras se asegura una adecuada oxigenación y eliminación de dióxido de carbono (6).

Justificación y objetivos

Justificación

La elección de explorar el tema del "Daño Pulmonar Inducido por la Ventilación Mecánica (DPVM)" a través de una revisión bibliográfica se basa en la creciente relevancia global de esta problemática en el ámbito médico y científico, con cifras alarmantes de incidencia tanto en Europa como a nivel internacional. En Europa, según datos epidemiológicos recientes, se estima que un porcentaje significativo de pacientes sometidos a ventilación mecánica experimenta algún grado de DPVM (7). Las cifras específicas varían entre los distintos países europeos, pero estudios señalan que, en promedio, alrededor del 10 al 20% de los pacientes bajo ventilación mecánica presentan signos clínicos de daño pulmonar asociado (8,9). Esta variabilidad sugiere la necesidad de una revisión exhaustiva para comprender las diferencias en las prácticas clínicas y las posibles implicaciones regionales.

A nivel internacional, las estadísticas muestran que el DPVM es una complicación relevante en la atención crítica, afectando a pacientes en diversos contextos clínicos y en todas las edades. Se estima que, a nivel global, la incidencia de DPVM oscila entre el 5% y el 25%, dependiendo de factores como la duración de la ventilación mecánica, la edad del paciente y la presencia de

comorbilidades (10). Estas cifras resaltan la magnitud del problema y la necesidad de una revisión bibliográfica para identificar patrones consistentes, factores de riesgo y estrategias de prevención efectivas.

La revisión permitirá analizar las tendencias temporales en la incidencia del DPVM, considerando avances tecnológicos en ventilación mecánica, cambios en las prácticas clínicas y la implementación de nuevas directrices. Además, al explorar estudios de diferentes regiones, se podrán identificar posibles disparidades geográficas en la incidencia del DPVM, lo que podría tener implicaciones importantes para la atención y la planificación de recursos a nivel internacional.

Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el "Daño Pulmonar Inducido por la Ventilación Mecánica (DPVM)" con el propósito de compilar, analizar y sintetizar la evidencia científica disponible a nivel internacional, con énfasis en Europa, para obtener una comprensión profunda de los mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo, incidencia y estrategias de prevención asociadas al DPVM.

Objetivos específicos

- 1) Evaluar la incidencia del Daño Pulmonar Inducido por la Ventilación Mecánica (DPVM) a nivel internacional, con especial atención a las cifras de incidencia, variabilidad geográfica y tendencias temporales.
- 2) Examinar los factores de riesgo asociados al DPVM, incluyendo la duración de la ventilación mecánica, características del paciente, comorbilidades y estrategias de ventilación.
- 3) Sintetizar las estrategias de prevención y manejo del DPVM, considerando la evidencia disponible y posibles brechas en el conocimiento.
- 4) Comparar las prácticas clínicas en Europa y otras regiones, identificando posibles variaciones en las tasas de incidencia y enfoques terapéuticos.

Proponer recomendaciones para la práctica clínica, así como identificar áreas de investigación futura que puedan contribuir a la mejora continua en la atención de pacientes bajo ventilación mecánica.

Material y métodos:

Con el propósito de alcanzar los objetivos planteados, se empleará un enfoque de recopilación de estudios, artículos e investigaciones con el fin de llevar a cabo una revisión sistemática exhaustiva. Detallaremos el procedimiento seguido en la búsqueda a nivel global, abordando los desafíos que han surgido y justificando el proceso de selección subsiguiente. Este enfoque tiene como meta

central la obtención de información altamente confiable y, al mismo tiempo, facilitar la posibilidad de replicar la investigación de manera consistente.

1.1. Fuentes de información

En el contexto actual, se ha dado preferencia a la explotación de bases de datos accesibles a través de internet. Mediante esta elección, se ha logrado agilizar y focalizar de manera más expedita el proceso de búsqueda, sin descuidar la importancia de asegurar la representatividad característica de un estudio sistemático. De este modo, se han empleado en su totalidad un conjunto de cuatro bases de datos:

<u>Base de datos</u>	<u>Ecuación de búsqueda</u>	<u>Docu- men- tos to- tales</u>
Pub-med	Lesión Pulmonar Inducida por Ventilación Mecánica OR DPVM AND incidencia OR factores de riesgo AND prevención OR manejo de la enfermedad	570
Medline plus		0
Scopus		0
Scielo		20
IBECS		21

Tabla 1. Resultado de la primera búsqueda en español

1.1.1. Springer Link

SpringerLink es una plataforma en línea que proporciona acceso a una amplia gama de contenidos académicos y científicos publicados por la editorial Springer Nature. Ofrece acceso a revistas científicas, libros, actas de congresos y otros tipos de publicaciones en una variedad de campos, como ciencias naturales, ciencias sociales, tecnología, medicina, humanidades y más.

1.1.2. ScienceDirect

Contiene más del 25% de la producción científica mundial. Es una plataforma con las bases de datos más grandes y completas en las diferentes disciplinas. Como aspectos a destacar, este buscador ofrece la posibilidad de realizar una búsqueda y filtraje de estudios muy avanzada en comparación a otras bases de datos.

1.1.3. PubMed

Es una plataforma de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Esta tiene más de 30 millones de artículos en el ámbito de la medicina, pero también en otras ciencias afines como es la psicología. Esta

base de datos destaca también por su capacidad de realizar búsquedas muy concretas.

1.1.4. Medline Plus

Es una base de datos bibliográfica integral de artículos científicos en el campo de la medicina y ciencias de la salud relacionadas. Es mantenida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM), que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Medline es una de las bases de datos más grandes y ampliamente utilizadas para acceder a la literatura médica.

1.1.5. Scopus

Scopus es una base de datos bibliográfica y de resúmenes multidisciplinaria que cubre una amplia gama de disciplinas académicas, incluyendo ciencia, tecnología, medicina, ciencias sociales y artes y humanidades.

<u>Base de datos</u>	<u>Ecuación de búsqueda</u>	<u>Docu- mentos totales</u>
Pub-med	Ventilator-Induced Lung Injury OR VILI AND ("Mechanical Ventilation-Associated Lung Injury" OR MVALI) AND (Barotrauma OR "Injurious Ventilation") OR ("Harmful Ventilation")	1.295
Medline plus		0
Scopus		2560
Scielo		0
IBECS		0
Pub-med		Mechanical Ventilation OR MVALD AND Ventilator-Induced Lung Injury AND Epidemiology and Biostatistics OR risk factors AND Delivery of Health Care
Medline plus	0	
Scopus	17	
Scielo	20	
IBECS		

Tabla 2. Resultado de la primera búsqueda en inglés.

1.2. Criterios de búsqueda

Para ejemplificar la estrategia empleada en esta investigación, podemos hacer una analogía visual utilizando el concepto de un "embudo". Inicialmente, se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda de información relacionada con

el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. El objetivo principal fue recopilar datos actuales provenientes de estudios considerados pertinentes. Esta selección se basó en la prominencia de las investigaciones, evaluada mediante indicadores como el número de lecturas acumuladas o la frecuencia con que fueron citadas por otros investigadores. Este enfoque permitió obtener una visión completa del problema en cuestión. Para este primer enfoque, se emplearon las ecuaciones de búsqueda que se detallan en la **Tabla 1 y la Tabla 2.**

Tras completar esta fase inicial, se pudo constatar la existencia de numerosas investigaciones sobre la temática en cuestión, siendo la mayoría de ellas redactadas en inglés. Se observó que, en PubMed, la búsqueda de investigaciones en español arrojó un escaso número de resultados relacionados.

Ecuación de Búsqueda	Base de datos	Proceso de cribado		
		Búsqueda inicial	Aplicación de criterios de inclusión	Aplicación de criterios de exclusión
Lesión Pulmonar Inducida por Ventilación Mecánica OR DPVM AND incidencia OR factores de riesgo AND prevención OR manejo clínico	Pub-med	570	126	15
	Scielo	20	3	3
	IBECS	21	7	5
Ventilator-Induced Lung Injury OR VILI AND ("Mechanical Ventilation-Associated Lung Injury" OR MVALI) AND (Barotrauma OR "Injurious Ventilation") OR ("Harmful Ventilation")	Pub-med	1.295	312	128
	Scopus	2.560	573	532
Mechanical Ventilation OR MVALD AND Ventilator-	Pub-med	112.586	12.831	2.036

Induced Lung Injury AND Epidemiology and Biostatistics OR risk factors AND Delivery of Health Care	Scopus	17	4	4
	Scielo	20	3	3
TOTAL SELECCIONADOS PARA LECTURA				22

Tabla 3. Resumen de bases de datos consultadas con las ecuaciones de búsqueda utilizadas

1.3. Criterios de inclusión

Se adoptaron como criterios de inclusión las ecuaciones de búsqueda delineadas en las Tablas 1 y 2. En términos de la selección de artículos para obtener la información necesaria con miras a este trabajo, se han establecido los siguientes parámetros:

- **Año de publicación:** se consideran estudios publicados entre los años 2019 y 2024.
- **Idioma:** se abarcan estudios en inglés y español.
- **Alcance geográfico:** no se aplican restricciones geográficas, eligiendo investigaciones de alcance global.
- **Tipo de estudio:** se incorporan investigaciones que abarquen artículos de investigación, metaanálisis y revisiones bibliográficas.
- **Acceso:** se incorporan solo aquellos documentos que se encuentren disponibles para su lectura completa.

1.4. Criterios de exclusión

- **Idioma:** no se consideran documentos en portugués u otros idiomas
- **Tipo de estudio:** Quedan excluidos libros y tesis.

La cantidad de documentos incluidos en la revisión se ajustará tanto a la extensión máxima permitida para esta investigación como a aquellos documentos que contengan el mayor número de palabras de la ecuación de búsqueda en sus títulos, palabras clave y resúmenes.

Resultados:

En esta sección de resultados, presentamos los hallazgos más relevantes derivados de una exhaustiva revisión bibliográfica que busca analizar las perspectivas actuales sobre el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. A través de la exploración y síntesis de estudios clínicos, ensayos controlados y trabajos de investigación recientes, se pretende arrojar luz sobre la incidencia del daño pulmonar causado por ventilación mecánica, los factores de riesgo asociados a la patología, las estrategias de prevención y manejo y las prácticas clínicas utilizadas alrededor del mundo. Esta revisión busca proporcionar una visión integral y actualizada del estado de la investigación

en este campo, contribuyendo así al conocimiento y orientación de profesionales de la salud y a la toma de decisiones informadas en el abordaje clínico del daño pulmonar inducido.

1.1. Incidencia de la lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica

En el ámbito de la patología respiratoria, el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica ha sido objeto de creciente interés y estudio. Esta lesión pulmonar se caracteriza por la inflamación y el colapso de los alvéolos pulmonares, pudiendo desencadenar complicaciones graves como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (11). La incidencia de este tipo de daño se relaciona directamente con el valor del strain pulmonar, siendo mayor en presencia de lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI) (11).

Diversos mecanismos que favorecen la lesión pulmonar secundaria a la ventilación mecánica, conocida como VILI, han sido identificados (12). En un estudio realizado en un modelo porcino de lesión pulmonar aguda, se observó que el daño pulmonar inducido por el ventilador se propaga desde las regiones de lesión hacia afuera, afectando a los alvéolos vecinos y aumentando la probabilidad de lesión por reclutamiento/dereclutamiento (13). Reymundo et al., encontraron que el esfuerzo respiratorio excesivo durante la ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos puede agravar la lesión pulmonar preexistente (14), mientras que Silva et al., encontraron que la incidencia de daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica varía según factores como las presiones en las vías respiratorias, los volúmenes corrientes y las frecuencias respiratorias utilizadas. Estos factores pueden contribuir al desarrollo de lesiones pulmonares, tales como el barotrauma, el volutrauma, el atelectrauma y el biotrauma, que pueden llevar a la falla pulmonar y multiorgánica. Comprender estos mecanismos es esencial para implementar estrategias de protección pulmonar y prevenir el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica (15).

En esta misma línea, autores como Peñuelas et al., destacaron la importancia de estrategias ventilatorias dirigidas a minimizar dicho daño. Cambios en estas estrategias, como la adopción de una ventilación protectora del pulmón, parecen haber contribuido a una disminución en la mortalidad de los pacientes ventilados en unidades de cuidados intensivos en España en las últimas dos décadas (16). Es importante destacar entonces, que los estudios en este campo abordan diversas áreas, desde los efectos de diferentes estrategias de ventilación hasta el manejo del SDRA en pacientes con COVID-19, el uso de bloqueadores neuromusculares y el impacto del delirio en el deterioro cognitivo a largo plazo en pacientes de UCI. Estos aportan valiosa información sobre las prácticas actuales y áreas potenciales de mejora en el manejo de cuidados críticos (17).

Otros autores, como Al-Khalisy abordaron específicamente la incidencia de lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica en pacientes con SDRA, destacando la

relevancia de comprender los fenotipos de SDRA y su impacto en la lesión pulmonar. Los autores sugirieron que estos fenotipos pueden influir más en la enfermedad que en la lesión secundaria causada por el ventilador. Además, mencionaron que la inestabilidad alveolar puede desempeñar un papel crucial en la lesión pulmonar, y resaltaron la necesidad de estrategias personalizadas de protección pulmonar para evitar lesiones adicionales durante la ventilación (18).

1.2. Factores de riesgo

En el ámbito de la medicina respiratoria, diversos factores desempeñan un papel crucial en el desarrollo del daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. La presión de conducción de la vía aérea ha sido identificada como un detonante relevante de la cascada inflamatoria que conduce al barotrauma y al mencionado daño pulmonar. La elastancia pulmonar y la elastancia total también influyen el grado de estrés pulmonar generado por un mismo nivel de presión de conducción (12).

En relación con los factores de riesgo asociados al daño pulmonar inducido, Alapont et al., observaron que la alta velocidad en la deformación inducida por el aire se relacionaba con peor complianza, marcadores inflamatorios en el lavado broncoalveolar, signos anatomopatológicos de edema pulmonar, una mayor prevalencia de DPIVM y una significativa mortalidad a las 54 horas de ventilación (19). Asimismo, los mismos autores en otro trabajo encontraron que la probabilidad de presentar VILI aumenta lógicamente con el valor del strain, sugiriendo que un mayor strain pulmonar está asociado con un mayor riesgo de desarrollar VILI (11). De acuerdo con Kollisch-Singule et al., la naturaleza de la lesión pulmonar ya sea pulmonar por lavado versus extrapulmonar con ácido oleico, también influye en las características de la mecánica pulmonar, mostrando la lesión extrapulmonar mayor estabilidad a altas PEEP (13).

Cardoso-Ramírez et al., presentaron una revisión exhaustiva que aborda eventos adversos relacionados con la posición prona en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) bajo ventilación mecánica. La revisión encontró más de 40 eventos adversos, incluyendo desaturación severa, barotrauma, neumonía asociada a la ventilación, entre otros. Con base en lo anterior, los autores concluyeron que la posición prona en pacientes con SDRA, aunque beneficiosa en muchos aspectos, puede contribuir al daño pulmonar inducido en estos pacientes (20).

Santos Rocha et al., postularon que, en el caso particular de los niños, se consideran factores de riesgo para el daño pulmonar inducido, la ventilación inadecuada, la presión excesiva en los pulmones y la falta de adaptación a las necesidades del paciente. Mencionaron también, que la intensidad del impulso respiratorio y la falta de control del esfuerzo respiratorio son identificados como factores de riesgo para el síndrome de insuficiencia pulmonar autoinfligida (SILI) (21). Finalmente, Reymundo et al., mencionaron que la intensidad del impulso respiratorio y la falta de control del esfuerzo respiratorio pueden ser factores de riesgo para la SILI. Además, plantearon que la

comprensión de la fisiología de la respiración y la monitorización adecuada del impulso respiratorio son fundamentales para identificar y prevenir el daño pulmonar (14).

Otros autores como Sklienka et al., abordaron el tema de los factores de riesgo desde el punto de vista de las herramientas de monitoreo, tales como la escala de trabajo respiratorio, el índice ROX y la puntuación HACOR. Mencionaron que algunos métodos no invasivos como las oscilaciones de presión nasal y la presión de oclusión de la vía aérea también pueden contribuir a detectar un esfuerzo respiratorio potencialmente perjudicial (22).

1.3. Estrategias de prevención y tratamiento

La evolución en las estrategias de ventilación mecánica ha transitado desde la reducción de volumen tidal hasta la limitación de la presión meseta, incluyendo maniobras de reclutamiento y titulación de la presión positiva al final de la espiración (PEEP). Estas estrategias se han diseñado con el objetivo de mantener un pulmón protegido y prevenir la lesión pulmonar asociada con la ventilación mecánica (12). En la prevención del daño pulmonar inducido, se destaca la importancia de considerar la deformación (strain) inducida por el respirador mecánico y la velocidad a la cual este produce dicha deformación (strain rate). Según Alapont et al., monitorizar estas variables podría ser fundamental para programar el respirador de manera eficiente y disminuir el riesgo de daño pulmonar inducido por ventilación (VILI) (11,19).

González-Seguel et al., sugirieron estrategias para mitigar eventos adversos (como el daño pulmonar inducido) relacionados con la posición prona. Dentro de las estrategias destacaron la rotación facial alternativa, el reposicionamiento cada 2 horas y el uso de almohadas debajo del pecho y la pelvis. Los autores mencionaron que la formación adecuada del personal y la monitorización durante las maniobras de posición prona son cruciales para prevenir eventos adversos y, por ende, el daño pulmonar inducido. Los autores también discutieron el uso de estrategias de ventilación para pacientes obesos sometidos a ventilación mecánica, tales como la PEEP personalizada, las maniobras de reclutamiento y la evaluación mediante ecografía pulmonar. En su trabajo subrayaron la necesidad de un cuidado individualizado para mejorar los resultados y reducir las complicaciones en grupo de pacientes particular (23).

Fogagnolo et al., en su trabajo, destacaron relevancia de utilizar un volumen tidal bajo y niveles adecuados de PEEP para minimizar el daño pulmonar inducido por la ventilación y evitar complicaciones pulmonares postoperatorias. Los autores subrayaron que la presión de conducción guía la ventilación y se presenta como un predictor importante de la mortalidad en pacientes con SDRA (24).

En cuanto a estrategias de ventilación pediátrica, Santos Rocha et al., mencionaron algunas técnicas innovadoras como la ventilación variable, la ventilación de presión negativa y la ventilación cuirásica biphasic. Enfatizaron la necesidad de investigaciones adicionales para determinar la efectividad de estas estrategias en niños. Además, destacaron la importancia de implementar estrategias de

ventilación y dispositivos específicos para reducir el riesgo de lesiones pulmonares durante procedimientos anestésicos en niños, subrayando la optimización de la ventilación y el monitoreo constante como fundamentales en la práctica clínica pediátrica (21). En la misma línea, Veneroni et al., destacaron la importancia de adaptar las estrategias de reclutamiento pulmonar y la presión de distensión continua según las medidas de reactancia respiratoria (Xrs) en neonatos prematuros durante la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (HFOV) (25).

En cuanto a estrategias o abordajes novedosos, Al-Khalisy et al., introdujeron el método TCAV (Ventilación Adaptativa Controlada por Tiempo) como una estrategia personalizada y adaptativa para proteger los pulmones en pacientes con SDRA, buscando reducir la lesión pulmonar inducida por el ventilador y mejorar los resultados en estos pacientes (18).

Huang et al., destacaron la importancia de comprender los mecanismos moleculares y genéticos involucrados en la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, y subrayaron que la regulación de genes específicos podría ser crucial en la prevención de la VILI, y enfatizaron en la necesidad de investigaciones continuas para identificar estrategias preventivas más específicas y personalizadas (26). En la misma línea, Shan et al., sugirieron que las células supresoras mieloides inducidas por inflamación (iMDSs) podrían ser una estrategia terapéutica prometedora para prevenir y tratar el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. En su trabajo, estas células demostraron reducir la inflamación y la lesión pulmonar en modelos animales, ofreciendo un potencial terapéutico seguro y efectivo para mitigar la lesión pulmonar inflamatoria en la ventilación mecánica (27).

1.4. Buenas prácticas clínicas asociadas al VILI

En el ámbito de las prácticas clínicas y la prevención del daño pulmonar inducido, se resalta la importancia de ajustar adecuadamente los parámetros de ventilación mecánica para evitar deformaciones excesivas y velocidades inadecuadas, lo que podría contribuir a reducir la incidencia de lesión pulmonar inducida por la ventilación (19). La implementación de una estrategia protectora basada en el concepto de energía transmitida al pulmón, calculada directamente en la cabecera del paciente, Fuentes Gómez et al., describieron que esta es una aproximación prometedora para prevenir el daño pulmonar inducido (12).

Alapont et al., enfatizaron la gravedad del daño pulmonar inducido por la ventilación (VILI) al evidenciar que la mortalidad en cerdos con VILI después de solo 60 horas de ventilación mecánica alcanzó el 86%. A partir de su estudio, subrayaron la necesidad de implementar medidas preventivas en la práctica clínica para reducir el riesgo de VILI y mejorar los resultados en pacientes bajo ventilación mecánica (11).

Kollisch et al., destacaron que considerar la micromecánica alveolar en la ventilación mecánica es un aspecto crucial para mejorar los resultados relacionados con la lesión pulmonar. Los autores subrayaron la necesidad de utilizar estrategias de ventilación personalizadas basadas en la fisiología respiratoria individual del paciente a nivel

alveolar, considerando que estas pueden desempeñar un papel fundamental en la prevención y manejo de la lesión pulmonar en pacientes graves (13).

Hraiech et al., resaltaron que los bloqueadores neuromusculares (NMBAs) pueden mejorar varios aspectos de la ventilación mecánica, desde la sincronización paciente-ventilador hasta la reducción del consumo de oxígeno y la mejora de la distribución regional del volumen corriente. Los autores sugirieron considerar este tipo de abordaje en la fase temprana del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) grave para facilitar una ventilación protectora pulmonar o la posición en decúbito prono. Además, subrayaron que la integración de NMBAs en una estrategia global, que incluya un volumen corriente bajo, el uso adecuado de la PEEP y la posición en decúbito prono, es puede ser beneficiosa (28).

Por otra parte, Carreaux et al., enfatizaron la importancia de reconocer situaciones de riesgo para el esfuerzo inspiratorio perjudicial (P-SILI), como un esfuerzo inspiratorio excesivo y lesiones pulmonares graves. Los autores discutieron diferentes métodos de monitoreo, como la medición de la presión esofágica y la presión de oclusión de la vía aérea, para detectar esfuerzos inspiratorios inapropiados. Además, subrayaron que la detección de un alto esfuerzo inspiratorio durante la ventilación no invasiva puede ser crucial para prevenir el P-SILI (29).

Según la evidencia actual, existen varias estrategias para proporcionar protección pulmonar en el daño pulmonar inducido por ventilación mecánica. Estas incluyen mantener los pulmones parcialmente colapsados, evitar la apertura y cierre de alvéolos colapsados, y ventilar suavemente las regiones aireadas mientras se mantienen en reposo las áreas colapsadas y consolidadas. Estas estrategias buscan mitigar la lesión pulmonar y mejorar los enfoques de cuidados intensivos en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (15).

Conclusiones:

- ✓ El daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica (DPIVM) es un fenómeno significativo en el ámbito de la medicina intensiva, con implicaciones graves para los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva.
- ✓ La incidencia de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica varía según la población y las condiciones clínicas, pero es reconocida como una complicación importante en pacientes críticamente enfermos. La comprensión del DPIVM ha evolucionado con investigaciones continuas, destacando la necesidad de monitoreo constante y ajuste personalizado de los parámetros de ventilación.

- ✓ La presión inspiratoria elevada, el volumen tidal inadecuado y la duración prolongada de la ventilación mecánica son factores de riesgo conocidos para la DPIVM. La presencia de enfermedades pulmonares preexistentes, la edad avanzada y la gravedad de la enfermedad subyacente también contribuyen al riesgo de desarrollar daño pulmonar durante la ventilación mecánica.
- ✓ La implementación de estrategias protectoras de la ventilación, como la ventilación con bajo volumen tidal y la limitación de la presión inspiratoria, ha demostrado reducir la incidencia del DPIVM. La monitorización continua de la mecánica pulmonar y la adaptación de la estrategia de ventilación según la respuesta del paciente son esenciales para prevenir el daño pulmonar.
- ✓ La formación y actualización constante del personal médico y de enfermería en el manejo de la ventilación mecánica son cruciales para garantizar prácticas clínicas óptimas. El uso de protocolos estandarizados, y la incorporación de nuevas técnicas de tratamiento y prevención son aspectos fundamentales en la prevención del DPIVM.

Bibliografía:

1. Gutiérrez Muñoz F. Ventilación Mecánica. Acta médica Peruana. 2011;28(2):87-104.
2. Net A. Ventilación mecánica. Springer Science & Business Media; 2000.
3. Castillo EG, Llano MC, Serrano DR, García EZ. Ventilación mecánica no invasiva e invasiva. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2014;11(63):3759-67.
4. Kózka M, Segá A, Wojnar-Gruszcza K, Tarnawska A, Gniadek A. Risk factors of pneumonia associated with mechanical ventilation. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(2):656.
5. Cruz VER, Palacios LPT, Adriano MPC, Lozada EMV, Quingatuña DEE, Reyes EPB, et al. Explorando la fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2020;39(1):5-8.
6. Katira BH. Ventilator-induced lung injury: classic and novel concepts. Respir Care. 2019;64(6):629-37.
7. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: results from the ALIVE study. Intensive Care Med. 2004;30:51-61.
8. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. Crit Care Med. 2004;32(9):1817-24.

9. Anzueto A, Frutos--Vivar F, Esteban A, Alía I, Brochard L, Stewart T, et al. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:612–9.
10. España Chamorro JA, Rivera Palacios A. Lesión pulmonar inducida por la ventilación: una revisión. Universidad Tecnológica de Pereira. 2020;
11. Modesto i Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. Stress, strain and mechanical power: Is material science the answer to prevent ventilator induced lung injury? *Med Intensiva.* 2019 Apr 1;43(3):165–75.
12. Fuentes Gómez AJ, Zepeda EM, Silvia J, Sánchez A, Granillo JF. El poder mecánico permite predecir mortalidad en pacientes en ventilación mecánica invasiva prolongada. Vol. 33, *Med Crit.* 2019.
13. Kollisch-Singule M, Satalin J, Blair SJ, Andrews PL, Gatto LA, Nieman GF, et al. Mechanical Ventilation Lessons Learned From Alveolar Micromechanics. Vol. 11, *Frontiers in Physiology.* Frontiers Media S.A.; 2020.
14. López Reymundo PS, Ugarte Martínez P, Ortiz Martínez K, Ramírez Urizar DA, Chávez Requena LI, Monares Zepeda E. Lesión pulmonar autoinfligida por el paciente. *Medicina Crítica.* 2023;37(1):47–51.
15. Silva PL, Scharffenberg M, Rocco PRM. Understanding the mechanisms of ventilator-induced lung injury using animal models. Vol. 11, *Intensive Care Medicine Experimental.* Springer Nature; 2023.
16. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Muriel A, Mancebo J, García-Jiménez A, de Pablo R, et al. Mechanical ventilation in Spain, 1998-2016: Epidemiology and outcomes. *Med Intensiva.* 2021 Jan 1;45(1):3–13.
17. Aslam TN, Klitgaard TL, Hofsø K, Bodil &, Rasmussen S, Laake JH. Spontaneous Versus Controlled Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00443-8>
18. Al-Khalisy H, Nieman GF, Kollisch-Singule M, Andrews P, Camporota L, Shiber J, et al. Time-Controlled Adaptive Ventilation (TCAV): a personalized strategy for lung protection. Vol. 25, *Respiratory Research.* BioMed Central Ltd; 2024.
19. Modesto i Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. Clinical implications of the rheological theory in the prevention of ventilator-induced lung injury. Is mechanical power the solution? *Med Intensiva.* 2019 Aug 1;43(6):373–81.
20. Cardoso-Ramírez MA, González-Prado Irma, Martínez-Medel AG, Islas-Mejía E, Deloya-Tomás E, Pérez-Nieto OR, et al. Impacto de la presión de distensión alveolar en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): revisión narrativa. *Medicina Crítica.* 2020;34(4):231–7.
21. Dos Santos Rocha A, Habre W, Albu G. Novel ventilation techniques in children. Vol. 32, *Paediatric Anaesthesia.* John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 286–94.
22. Sklienka P, Frelich M, Burša F. Patient Self-Inflicted Lung Injury—A Narrative Review of Pathophysiology, Early Recognition, and Management Options. Vol. 13, *Journal of Personalized Medicine.* MDPI; 2023.
23. González-Seguel F, Pinto-Concha JJ, Aranis N, Leppe J. Adverse Events of Prone Positioning in Mechanically Ventilated Adults With ARDS. *Respir Care [Internet].* 2020 Dec 4;66(12):1898–911. Available from: [43](https://inplasy.com/inplasy-2020-12-0020/Fogagnolo A, Montanaro F, Al-husinat L, Turrini C, Rauseo M, Mirabella L, et al. Management of intraoperative mechanical ventilation to prevent postoperative complications after general anesthesia: A narrative review. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021. Veneroni C, Dellacà RL, Küng E, Bonomi B, Berger A, Werther T. Oscillometry for personalizing continuous distending pressure maneuvers: an observational study in extremely preterm infants. Respir Res. 2024 Dec 1;25(1). Huang E, Han H, Qin K, Du X. Delineation and authentication of ferroptosis genes in ventilator-induced lung injury. BMC Med Genomics. 2024 Dec 1;17(1). Shan F, Tang F, Liu Y, Han X, Wu W, Tang Y, et al. The effect of adoptive transferring myeloid-derived suppressor cells in ventilator-induced lung injury mice. Heliyon. 2024 Feb 15;10(3). Hraiech S, Yoshida T, Annane D, Duggal A, Fanelli V, Gacouin A, et al. Myorelaxants in ARDS patients. Vol. 46, Intensive Care Medicine. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 2357–72. Carteaux G, Parfait M, Combet M, Haudebourg AF, Tuffet S, Dessap AM. Patient-self inflicted lung injury: A practical review. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021. Zhang S, Li S, Liu Q, Wei D, Huang L, Yin H, et al. Electroacupuncture alleviates ventilator-induced lung injury in mice by inhibiting the TLR4/NF-κB signaling pathway. BMC Anesthesiol. 2024 Dec 1;24(1).
24. Fogagnolo A, Montanaro F, Al-husinat L, Turrini C, Rauseo M, Mirabella L, et al. Management of intraoperative mechanical ventilation to prevent postoperative complications after general anesthesia: A narrative review. Vol. 10, <i>Journal of Clinical Medicine.</i> MDPI; 2021.
25. Veneroni C, Dellacà RL, Küng E, Bonomi B, Berger A, Werther T. Oscillometry for personalizing continuous distending pressure maneuvers: an observational study in extremely preterm infants. <i>Respir Res.</i> 2024 Dec 1;25(1).
26. Huang E, Han H, Qin K, Du X. Delineation and authentication of ferroptosis genes in ventilator-induced lung injury. <i>BMC Med Genomics.</i> 2024 Dec 1;17(1).
27. Shan F, Tang F, Liu Y, Han X, Wu W, Tang Y, et al. The effect of adoptive transferring myeloid-derived suppressor cells in ventilator-induced lung injury mice. <i>Heliyon.</i> 2024 Feb 15;10(3).
28. Hraiech S, Yoshida T, Annane D, Duggal A, Fanelli V, Gacouin A, et al. Myorelaxants in ARDS patients. Vol. 46, <i>Intensive Care Medicine.</i> Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 2357–72.
29. Carteaux G, Parfait M, Combet M, Haudebourg AF, Tuffet S, Dessap AM. Patient-self inflicted lung injury: A practical review. Vol. 10, <i>Journal of Clinical Medicine.</i> MDPI; 2021.
30. Zhang S, Li S, Liu Q, Wei D, Huang L, Yin H, et al. Electroacupuncture alleviates ventilator-induced lung injury in mice by inhibiting the TLR4/NF-κB signaling pathway. <i>BMC Anesthesiol.</i> 2024 Dec 1;24(1).

</div>
<div data-bbox=)



ORIGINAL

CAPACIDAD DE CHATGPT EN LA RESOLUCIÓN CORRECTA DE LAS PREGUNTAS DE NEUMOLOGÍA DEL EXAMEN MIR

CHATGPT'S ABILITY IN THE CORRECT RESOLUTION OF THE PNEUMOLOGY QUESTIONS OF THE MIR EXAM

Autores: Diego Meléndez¹, José Luis Izquierdo^{1,2}

1. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Madrid
2. Servicio de neumología. Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara

Resumen:

Introducción y objetivos: La aparición de modelos de IA basados en el *natural language processing* como ChatGPT ha despertado interés acerca de las potenciales aplicaciones de un *chatbot* en la medicina. Para comprobar sus conocimientos médicos se les ha sometido a exámenes estandarizados. Este trabajo se propone evaluar la capacidad de ChatGPT para aprobar las preguntas de neumología del examen MIR, estudiando las diferencias entre ChatGPT-3.5 y ChatGPT-4, el impacto de distintos *prompts*, la dificultad de las preguntas y el año de convocatoria.

Material y métodos: Se introdujeron en los modelos 96 preguntas de neumología extraídas de las últimas 10 convocatorias MIR, acompañadas de 4 *prompts* con los que el modelo debe adoptar un rol cada vez más especializado. Para las comparaciones se emplearon test chi-cuadrado y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados: ChatGPT-3.5 acertó el 57,29% de las preguntas y ChatGPT-4 el 85,38%. Al comparar el rendimiento de ChatGPT-4 con ChatGPT-3.5 se obtuvo un OR (IC95%) de 3,995 (2,036 a 8,106). En el análisis del impacto del *prompt-engineering*, de la dificultad, y del año de convocatoria no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

Conclusiones: Extrapolando las preguntas de neumología al total del examen ChatGPT-3.5 y ChatGPT-4 aprobarían el examen MIR. ChatGPT-4 se situaría entre el 10% de mejores aspirantes. ChatGPT-4 fue superior a ChatGPT-3.5. Las técnicas de *prompt-engineering*, la dificultad de las preguntas y el año de convocatoria no tuvieron impacto significativo en el rendimiento de los modelos.

Palabras clave: ChatGPT, inteligencia artificial en medicina, examen MIR, *prompt-engineering*, chat-bot, educación médica

Resume:

Introduction: The emergence of AI models based on natural language processing such as ChatGPT has sparked interest in the potential applications of a chatbot in medicine. To verify their medical knowledge, they have been subjected to standardized tests. This work aims to evaluate the ability of ChatGPT to pass the pulmonology questions of the MIR exam, studying the differences between ChatGPT-3.5 and ChatGPT-4, the impact of different prompts, the difficulty of the questions and the year of the call.

Material and methods: 96 pulmonology questions extracted from the last 10 MIR calls were introduced into the models, accompanied by 4 prompts with which the model must adopt an increasingly specialized role. For comparisons, chi-square tests were used and values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results: ChatGPT-3.5 got 57.29% of the questions correct and ChatGPT-4 85.38%. When comparing the performance of ChatGPT-4 with ChatGPT-3.5, an OR (95%CI) of 3.995 (2.036 to 8.106) was obtained. In the analysis of the impact of prompt-engineering, difficulty, and year of call, no statistically significant results were obtained.

Conclusions: Extrapolating the pulmonology questions to the total exam ChatGPT-3.5 and ChatGPT-4 would pass the MIR exam. ChatGPT-4 would be among the top 10% of applicants. ChatGPT-4 was superior to ChatGPT-3.5. The prompt-engineering techniques, the difficulty of the questions and the year of the call did not have a significant impact on the performance of the models.

Keywords: ChatGPT, artificial intelligence in medicine, MIR exam, *prompt-engineering*, chat-bot, medical education.

Introducción:

La medicina no es una disciplina ajena a las potenciales aplicaciones de la inteligencia artificial (IA), existiendo modelos diseñados para su aplicación en este

campo desde los años 70 del siglo pasado (1). Con el comienzo del nuevo milenio, novedades como la *computer vision*, el *deep learning* y el *natural language processing* han acelerado el desarrollo de esta tecnología. Disponemos de programas para la predicción de riesgo

cardiovascular o de la mortalidad de diversos procesos, la filiación de lesiones dermatológicas (2) o el "diagnóstico asistido por ordenador" en las endoscopias digestivas (3). En repetidas ocasiones estos han demostrado ser iguales o superiores a los criterios dictados por las guías de práctica clínica o al rendimiento de los facultativos, y algunos ya han sido aprobados por organismos reguladores como la FDA (*Food and Drug Administration*) para su uso en la práctica clínica (4).

ChatGPT es una de las últimas revoluciones en IA que destaca por su novedad, popularidad y controversia desde su lanzamiento en noviembre de 2022. Es un *chatbot* diseñado por OpenAI al que se puede acceder libremente y con el que cualquier usuario puede interactuar. La accesibilidad de este modelo, su creciente número de usuarios y la aparente buena calidad de sus respuestas y naturalidad del lenguaje han despertado interés por sus posibles aplicaciones en medicina.

En EE.UU. y en Asia han tratado de evaluar los conocimientos teóricos de esta plataforma sometiéndola a los mismos exámenes que los estudiantes de medicina o los médicos en formación especialista han de superar para recibir sus respectivos títulos. Para ello se han empleado tanto los exámenes realizados en los últimos años como preguntas extraídas de bancos que los estudiantes emplean en su preparación. Hasta el momento los resultados han sido relativamente uniformes: la última versión de ChatGPT (GPT-4) es capaz de superar estas pruebas, tal y como se recoge en la Tabla 1.

ESTUDIO	PRUEBA	FECHA	RESULTADOS (% DE ACIERTOS)	
			CHATGPT-3.5	CHATGPT-4
(5)	USLME	12/22	44%/42%/64,4%/57,8%*	-
(6)	CNMLE	02/23	47%/45,8%/36,5%**	-
(7)	MIR 2023	02/23	51,4%	-
(8)	MIR 2024	02/24	-	82,4%
(9)	CNMLE	02/23 (GPT-3.5)	56%	84%
		NEEPM 05/23 (GPT-4)	62%	82%
(10)	JMLE	03/23	50,8%	79,9%
(11)	PNLME	03/23 (GPT-3.5)	77%	86%
		05/23 (GPT-4)	-	-
(12)	PES	06/23	-	67,1%

Tabla 1: Resultados de las versiones 3.5 y 4 de ChatGPT en algunas de las pruebas de evaluación a las que se someten los estudiantes de medicina de diversos países. *= los resultados corresponden a los 4 sets de preguntas que se emplearon. **=los resultados corresponden a los exámenes de 2020, 2021 y 2022. USMLE: United States Medical Licensing Examination. CNMLE: China National Medical Licensing Examination. NEEPM: China National Entrance Examination for Postgraduate Clinical Medicine. JMLE: Japanese Medical Licensing Examination. PNLME: Peruvian National Licensing Medical Examination. PES: National Specialization Examination (Polonia)

Dada la escasez de estudios de este tipo en lengua castellana y en el ámbito europeo, el objetivo de este trabajo es evaluar la capacidad de ChatGPT para responder y aprobar el examen MIR según los criterios de corrección publicados en el BOE (Boletín Oficial del Estado) para la última convocatoria. Para ello partimos de la hipótesis de que los modelos de IA basados en el *natural language*

processing son capaces de superar exámenes médicos estandarizados.

Además, contamos con una serie de objetivos específicos que nos permitirán ahondar en la capacidad de estas herramientas de enfrentarse a estas pruebas: 1) Comparar la precisión en las respuestas del modelo GPT-4 con su predecesor inmediato, GPT-3.5; 2) cuantificar el efecto que tienen distintos *prompts* (instrucciones que se dan al modelo) en la tasa de acierto; 3) valorar el impacto de la dificultad de las preguntas en la capacidad de los modelos de responderlas correctamente; 4) comparar la puntuación obtenida en el examen de la convocatoria más reciente (el examen celebrado en 2024) con la obtenida en años anteriores,

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelos empleados.

Se han empleado 2 versiones del *chatbot* ChatGPT, desarrollado por OpenAI. ChatGPT-3.5 fue lanzado en noviembre de 2022 y el más avanzado ChatGPT-4 en marzo de 2023.

Esta última versión ha mostrado un rendimiento superior en pruebas estandarizadas de diversas disciplinas y mejores resultados en idiomas distintos del inglés (13).

Muestra de preguntas

Se ha seleccionado una muestra de 96 preguntas tipo test extraídas de los exámenes de las últimas 10 convocatorias (2015-2024), correspondientes a la especialidad de neumología. Se han excluido las preguntas que fueron impugnadas y las relacionadas con imagen, ya que ChatGPT-3.5 no es capaz de procesarlas. La dificultad ha sido asignada de acuerdo con el criterio de una de las academias que preparan a los aspirantes, de un modo similar a estudios previos (10).

Prompt-engineering

El *prompt-engineering* es el proceso de diseño y optimización de *prompts* que tiene como objetivo mejorar la calidad y precisión de las respuestas de ChatGPT. Otros estudios han empleado diversos enfoques en la formulación de las preguntas. Algunos personalizan los *prompts* para cada pregunta con la intención evitar errores sistemáticos, comprometiendo la reproducibilidad del estudio (14). Otros han experimentado con diversos modelos de *prompt* cuya eficacia ya ha sido probada, por ejemplo, el *chain of thought* (se pide al modelo que razone antes de elegir una respuesta) o el *rank-order* (se le pide que ordene las opciones proporcionadas en función de su adecuación) (15).

Una de las hipótesis de las que partimos en este trabajo es que mediante un cuidadoso *prompt-engineering* podemos ser capaces de mejorar la proporción de aciertos de ambos modelos. Para ello hemos empleado unos *prompts* estandarizados (recogidos en la Tabla 2) basándonos en las recomendaciones proporcionadas por OpenAI (16). Se trata de instrucciones simples y claras de tipo *zero-shot* en los que se pide al modelo que adopte distintos roles de los que se espera un conocimiento cada vez mayor de la materia.

Nº	ROL	PROMPT
PROMPT 1	Sin rol	"Selecciona la respuesta correcta y proporciona una explicación."
PROMPT 2	Estudiante	"Eres un estudiante de medicina. Selecciona la respuesta correcta y proporciona una explicación."
PROMPT 3	Médico	"Eres un médico. Selecciona la respuesta correcta y proporciona una explicación."
PROMPT 4	Especialista	"Eres un médico especialista en neumología. Selecciona la respuesta correcta y proporciona una explicación."

Tabla 2: Prompts empleados para introducir las distintas preguntas en cada uno de los modelos.

Al carecer de rol, el PROMPT1 actúa como control, por lo que los resultados obtenidos con este son los que se han empleado para realizar las comparaciones entre modelos, grados de dificultad y años de examen.

Sesgo de memoria

ChatGPT almacena y recuerda las conversaciones que el usuario mantiene con él, dando lugar al concepto de sesgo de memoria. Según este, conforme se vayan introduciendo preguntas al modelo este las irá respondiendo cada vez mejor, lo que es un punto controvertido a la hora de realizar este tipo de estudio. Algunos autores ven en él un paralelo a cómo funciona la mente humana y por lo tanto tratan de potenciarlo (17), mientras que otros buscan minimizar su efecto (15,18). En este estudio se ha desactivado la función de historial y entrenamiento a la hora de introducir las preguntas. En conclusión, para obtener las respuestas de ChatGPT se ha introducido cada pregunta 4 veces en cada modelo, en cada ocasión acompañada de un *prompt* distinto y evitando que de una a otra se retuviese información previa.

Concepto de contaminación

La posibilidad de que las preguntas de los exámenes hayan formado parte de las bases de datos con las que los modelos han sido entrenados implicaría que estos las

acertarían con mayor facilidad (19). Este concepto recibe el nombre de contaminación y nuestro último objetivo, comparar la puntuación obtenida en el examen celebrado en 2024 con la de los años anteriores, persigue estudiar su presencia.

Para tratar de delimitar el impacto de este efecto se comparará el examen más reciente con los previos, que llevan años disponibles en la red y por lo tanto son más susceptibles de haber sido utilizados en el periodo de entrenamiento.

Análisis estadístico

Para la comparación entre modelos, *prompts*, dificultad y año de las preguntas se emplearon test chi-cuadrado, usando la corrección de Yates ante valores <5. Cuando fue pertinente se calculó el odds ratio (OR) con un IC95%, empleando la corrección de Laplace ante la presencia de valores nulos. Se consideraron significativos valores-p <0.05. Los datos fueron procesados a través del programa OpenEpi.

Resultados:

Tras introducir las 96 preguntas al modelo encontramos que ChatGPT-4 acierta 81 (84,38%) y ChatGPT-3.5 55 (57,29%), fallando en ambos casos las restantes, ya que en ningún caso se negó a seleccionar una de las opciones proporcionadas.

La Tabla 3 recoge el número de aciertos y fallos por cada modelo en las preguntas correspondientes a cada una de las últimas 10 convocatorias, así como los totales. Si analizamos el total obtenemos un odds ratio (OR) de 3,995 (IC95%: 2,04- 8,11) a favor de ChatGPT-4..

AÑO	N	CHATGPT-3.5		CHATGPT-4		OR	IC95%	p-valor
		Aciertos (%)	Fallos (%)	Aciertos (%)	Fallos (%)			
2015	14	7 (50%)	7 (50%)	13 (93%)	1 (7%)	11.82	1.447, 315.3	0.0364
2016	12	8 (67%)	4 (33%)	8 (67%)	4 (33%)	1	0.1675, 5.969	0.6650
2017	11	6 (55%)	5 (45%)	9 (82%)	2 (18%)	3.524	0.5117, 33.76	0.3599
2018	10	6 (60%)	4 (40%)	8 (80%)	2 (20%)	2.537	0.3334, 25.59	0.6256
2019	10	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)	0	13.93*	1.181, 512.8	0.0699
2020	6	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)	0	8.204*	0.4897, 360.7	0.3029
2021	6	5 (84%)	1 (16%)	6 (100%)	0	1.932*	0.0346, 107.8	0.7015
2022	10	6 (60%)	4 (40%)	8 (80%)	2 (20%)	2.537	0.3334, 25.59	0.6256
2023	5	3 (60%)	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)	1	0.0635, 15.74	0.5186
2024	12	6 (50%)	6 (50%)	10 (84%)	2 (16%)	4.657	0.7246, 42.97	0.1942
TOTAL	96	55 (57,23%)	41 (42,77%)	81 (84,37%)	15 (15,63%)	3.995	2.036, 8.106	<.0000

Tabla 3: Aciertos y fallos de cada modelo en las preguntas de las 10 últimas convocatorias (2015-2024) y en el conjunto. * indica los casos en los que para calcular el OR fue necesario aplicar una corrección de +0,5 en las casillas con un valor nulo (corrección de Laplace). N: número de preguntas. OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%

En la Tabla 4 se puede apreciar cómo la repetición de las preguntas con distintos *prompts* en los que se pedía al

modelo adoptar un rol cada vez más especializado arrojaron resultados prácticamente idénticos a cuando

simplemente se le pedía la respuesta correcta, tanto para ChatGPT-4 como para ChatGPT-3.5.

PROMPT	CHATGPT-3.5		CHATGPT-4	
	ACIERTOS (%)	FALLOS (%)	ACIERTOS (%)	FALLOS (%)
PROMPT1	55 (57,23%)	41 (42,27%)	81 (84,37%)	15 (15,63%)
PROMPT2	54 (56,25%)	42 (43,75%)	80 (83,33%)	16 (16,66%)
PROMPT3	54 (56,25%)	42 (43,75%)	80 (83,33%)	16 (16,66%)
PROMPT4	54 (56,25%)	42 (43,75%)	81 (84,37%)	15 (15,63%)

Tabla 4: Aciertos y fallos de cada modelo empleando los 4 prompts presentados en la Tabla 2

Del total de 96 preguntas, 37 correspondían a la categoría de fáciles, 30 a la de dificultad media y 29 a la de difíciles. Tal y como refleja la Tabla 5, tanto para ChatGPT-4 como para ChatGPT-3.5 la proporción de respuestas correctas en cada subgrupo es similar a la del conjunto total. La realización de dos test chi-cuadrado, uno para cada modelo, arroja unos valores p de 0,9289 (para ChatGPT-3.5) y 0,5381 (para ChatGPT-4). Por lo tanto, en nuestra serie el grado de dificultad no tiene un impacto estadísticamente significativo en la tasa de aciertos para ninguno de los modelos.

Comparando los resultados obtenidos en las preguntas correspondientes a la última convocatoria frente al conjunto de las previas (Tabla 6), se aprecia una disminución en el porcentaje de aciertos para ambos modelos.

DIFICULTAD	N	CHATGPT-3.5		CHATGPT-4	
		ACIERTOS (%)	FALLOS (%)	ACIERTOS (%)	FALLOS (%)
DIFICULTAD 1	37	21 (56,75%)	16 (43,24%)	33 (89,19%)	4 (10,81%)
DIFICULTAD 2	30	18 (60%)	12 (40%)	25 (83,33%)	5 (16,67%)
DIFICULTAD 3	29	16 (55,17%)	13 (44,82%)	23 (79,31%)	6 (20,69%)
TOTAL	96	55 (57,23%)	41 (42,77%)	81 (84,37%)	15 (15,63%)

Tabla 5: Aciertos y fallos de cada modelo en cada estrato de dificultad. DIFICULTAD 1 corresponde a las preguntas calificadas como fáciles, DIFICULTAD 2 a las de dificultad media y DIFICULTAD 3 a las difíciles. N: número de preguntas

AÑO	N	CHATGPT-3.5		CHATGPT-4	
		ACIERTOS (%)	FALLOS (%)	ACIERTOS (%)	FALLOS (%)
2024	12	6 (50%)	6 (50%)	10 (83%)	2 (17%)
2015-2023	84	49 (58%)	35 (42%)	71 (87%)	13 (13%)
TOTAL	96	55 (57,23%)	41 (42,77%)	81 (84,37%)	15 (15,63%)

Tabla 6: Aciertos y fallos de cada modelo en la convocatoria de 2024 y en el conjunto de las previas. N= número de preguntas

Sin embargo, el test estadístico, arroja unos OR de 0,72 (IC95%: 0,20 a 2,5) para ChatGPT-3.5 y de 0,92 (IC95%: 0,19 a 6,77) para ChatGPT-4 por lo que no podemos afirmar que introducir preguntas susceptibles de haber formado parte de las bases de datos de entrenamiento tenga impacto en el rendimiento de los modelos.

Discusión:

De acuerdo con los criterios de corrección publicados para la última convocatoria, para superar la prueba MIR se ha de obtener una puntuación superior al 25% de la media del 10% de las mejores puntuaciones. Para calcular la puntuación se multiplica el total de aciertos por 3 y se le resta el número de fallos (20). Si extrapolamos los resultados obtenidos con la preguntas de neumología al conjunto del examen, ChatGPT-4 habría obtenido 475 puntos y ChatGPT-3.5, 258. En ambos casos la puntuación es superior a los 115 puntos que en la convocatoria de 2024

supusieron la nota de corte, por lo que ambos modelos podrían haber participado en la adjudicación de plazas. Sin embargo, podemos contextualizar mejor los resultados si tenemos en cuenta que la puntuación de ChatGPT-4 supera a la media del 10% de mejores puntuaciones de la última convocatoria, que fueron 461,3 puntos.

Estos resultados están en consonancia con los estudios que ya han evaluado la capacidad de ChatGPT de resolver el examen MIR, realizados con las pruebas celebradas en 2023 y 2024. A diferencia de nuestro trabajo, en el que se ha empleado una muestra de preguntas que abarca varias convocatorias, en esos casos se presentó a la IA el examen completo. Para el examen celebrado en 2023 (7), ChatGPT-3.5 respondió correctamente el 54,8% de las preguntas (excluyendo las relacionadas con imagen), un porcentaje similar al obtenido en nuestro estudio (57,23%). El examen celebrado en 2024 (8) se resolvió con ChatGPT- 4, el cuál contestó correctamente el

82,38% de las preguntas, de nuevo un porcentaje comparable al observado en nuestra investigación (84,37%). Para una comparación con exámenes extranjeros nos remitimos a la Tabla 1, en la que podemos observar de nuevo similitudes entre los porcentajes de acierto de cada modelo publicados en diversos países y los obtenidos en este estudio. Por lo tanto, podemos concluir que nuestros hallazgos a este respecto se encuentran en línea con la literatura publicada hasta el momento.

ChatGPT-4 es superior a ChatGPT-3.5

A la hora de comparar el rendimiento de los modelos entre sí hemos hallado una marcada superioridad de ChatGPT-4 frente a su predecesor, ChatGPT-3.5. Este resultado viene a confirmar los ya publicados hasta la fecha en diversos artículos (9,10,18,19,21).

El *prompt-engineering* no logra mejorar los resultados

Asignar distintos roles presuponiendo mayores niveles de conocimiento no influyó en el número de respuestas correctas. Otros estudios (14,19,22) han trabajado con estrategias distintas a la hora de elaborar los *prompts*, sin lograr tampoco diferencias significativas. La experiencia disponible parece indicar que el *prompt-engineering* tiene un impacto bajo o despreciable cuando la tarea encomendada al modelo es responder una pregunta tipo test, y que sin embargo cobra una mayor importancia en preguntas cuya resolución requiere un componente de desarrollo (22).

La dificultad no influye en los resultados

En cuanto al análisis de aciertos en función de la dificultad de las preguntas, las diferencias halladas (más marcadas para ChatGPT-4) no han resultado estadísticamente significativas. No obstante, este análisis plantea 2 *hándicaps* ausentes en el resto: 1) en primer lugar, la muestra queda dividida en 3 subgrupos de menor tamaño, por lo que estas diferencias no significativas observadas con ChatGPT-4 pueden estar condicionadas por un menor tamaño muestral; 2) en segundo lugar, la adjudicación del grado de dificultad se lleva a cabo de acuerdo con la opinión de los expertos que trabajan para una academia, que a su vez les proporciona unas pautas para graduar la dificultad. Sin embargo, este sistema introduce un elemento de subjetividad que otros estudios han evitado al basar la dificultad en la proporción de alumnos que respondieron correctamente cada pregunta (10,15,21). En este sentido nuestros resultados difieren respecto a los artículos publicados, los cuales muestran una disminución estadísticamente significativa en la proporción de aciertos conforme aumenta la dificultad (5,10,15,21).

No se ha detectado evidencia de contaminación

Por último, al comparar el rendimiento de los modelos en las preguntas correspondientes a la convocatoria más reciente frente al resto de las estudiadas se observa una disminución del porcentaje de aciertos tanto para ChatGPT-4 (4 puntos porcentuales de diferencia) como para ChatGPT-3.5 (8 puntos), aunque en ambos casos son diferencias estadísticamente no significativas. Consideramos que se trata de un fenómeno que merece la pena

continuar estudiando, puesto que no hay un consenso claro acerca de su presencia e importancia, con artículos publicados que llegan a conclusiones contradictorias (6,19).

Limitaciones y posibles líneas de investigación

El presente trabajo incluye innovaciones como la inclusión de preguntas de convocatorias pasadas, un ejercicio que hasta ahora no se había llevado a cabo para el examen MIR. También hemos querido poner el foco en la posibilidad de mejorar el rendimiento mediante la asignación de roles, una técnica de *prompt-engineering* que, si bien recomendada por OpenAI, no se ha empleado en estudios similares.

No obstante, nuestro trabajo no está exento de limitaciones. Cabe destacar la posibilidad de someter a examen la capacidad de ChatGPT de responder a preguntas relacionadas con una imagen. Estas suponen hasta un 12,5% del examen MIR, reflejan una actividad habitual en la práctica clínica y añaden una capa adicional de complejidad a las preguntas. Si bien ChatGPT-3.5 no es capaz de procesarlas, ChatGPT-4 sí lo es. Futuros trabajos podrían empezar a proporcionar preguntas acompañadas de su imagen al último modelo o evaluar la calidad con la que este es capaz de describirlas o informarlas. Debemos mencionar que algunos estudios han descrito que ChatGPT es capaz de acertar buena parte de las preguntas relacionadas con imagen pese a no disponer de ella (19,23).

Otro aspecto interesante es estudiar las características de las preguntas que llevan a los modelos a fallarlas. Se han estudiado multitud de parámetros que podrían influir en que ChatGPT acierte o falle una pregunta, tales como el idioma (9), la complejidad del enunciado (15) o la capacidad del modelo de recurrir a información ausente en este (5). En el caso concreto del examen MIR parece que factores como que el enunciado pida identificar la opción incorrecta o que la pregunta reúna conceptos comunes a varias especialidades disminuyen la tasa de aciertos, si bien estos hallazgos no se han visto respaldados por un análisis estadístico (7).

Como conclusión, herramientas de inteligencia artificial permiten responder correctamente las preguntas MIR de neumología posicionando a ChatGPT-4 entre el 10% de mejores aspirantes. ChatGPT-4 fue superior a ChatGPT-3.5. Las técnicas de *prompt-engineering*, la dificultad de las preguntas y el año de convocatoria no tuvieron impacto significativo en el rendimiento de los modelos.

Bibliografía:

1. Kaul V, Enslin S, Gross SA. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc.* 2020 October;92(4):807-812.
2. Liopyris K, Gregoriou S, Dias J, Stratigos AJ. Artificial Intelligence in Dermatology: Challenges and Perspectives. *Dermatol Ther (Heidelb.)*. 2022;12(12):2637-2651.
3. Houwen BBSL, Hazewinkel Y, Giotis I, Vleugels JLA, Mostafavi NS, Van Putten P, et al. Computer-aided diagnosis for optical diagnosis of diminutive colorectal polyps including sessile serrated lesions: a real-time comparison with screening endoscopists. *Endoscopy.* 2023;55(8):756-765.
4. Benjamens S, Dhunoo P, Meskó B. The state of artificial intelligence-based FDA- approved medical devices and algorithms: an online database. *NPJ Digit Med.* 2020;3(1):1-8.
5. Gilson A, Safranek CW, Huang T, Socrates V, Chi L, Taylor RA, et al. How Does ChatGPT Perform on the United States Medical Licensing Examination? The Implications of Large Language Models for Medical Education and Knowledge Assessment. *JMIR Med Educ.* 2023;9.
6. Wang X, Gong Z, Wang G, Jia J, Xu Y, Zhao J, et al. ChatGPT Performs on the Chinese National Medical Licensing Examination. *J Med Syst.* 2023 December;47(1).
7. Carrasco JP, García E, Sánchez DA, Porter E, De La Puente L, Navarro J, et al. ¿Es capaz “ChatGPT” de aprobar el examen MIR de 2022? Implicaciones de la inteligencia artificial en la educación médica en España. *Rev Esp Edu Med.* 2023 February;4(1).
8. Cerame A, Juaneda J, Estrella-Porter P, Puente Ldl, Navarro J, García E, et al. ¿Es capaz GPT-4 de aprobar el MIR 2023? Comparativa entre GPT-4 y ChatGPT-3 en los exámenes MIR 2022 y 2023. *Rev Esp Edu Med.* 2024 February;5(2).
9. Wang H, Wu WZ, Dou Z, He L, Yang L. Performance and exploration of ChatGPT in medical examination, records and education in Chinese: Pave the way for medical AI. *Int J Med Inform.* 2023 September;177.
10. Takagi S, Watari T, Erabi A, Sakaguchi K. Performance of GPT-3.5 and GPT-4 on the Japanese Medical Licensing Examination: Comparison Study. *JMIR Med Educ.* 2023;9.
11. Flores-Cohaila JA, García-Vicente A, Vizcarra-Jiménez SF, De la Cruz-Galán JP, Gutiérrez-Arratia J, Quiroga Torres BG, et al. Performance of ChatGPT on the Peruvian National Licensing Medical Examination: Cross-Sectional Study. *JMIR Med Educ.* 2023 September;9.
12. Wójcik S, Rulkiewicz A, Pruszczyk P, Lisik W, Poboży M, Domienik-Karłowicz J. Reshaping medical education: Performance of ChatGPT on a PES medical examination. *Cardiol J.* 2023 October.
13. Koubaa, A. GPT-4 vs. GPT-3.5: A Concise Showdown. *Preprints 2023, 2023030422..*
14. Kung TH, Cheatham M, Medenilla A, Sillos C, Leon LD, Elepaño C, et al. Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLOS Digit Health.* 2023;2(2).
15. Antaki F, Touma S, Milad D, El-Khoury J, Duval R. Evaluating the Performance of ChatGPT in Ophthalmology: An Analysis of Its Successes and Shortcomings. *Ophthalmol Sci.* 2023;3(4).
16. OpenAI. Prompt engineering. 2024; Available at: <https://platform.openai.com/docs/guides/prompt-engineering>. Accessed Apr 25, 2024.
17. Fuentes-Martín Á, Cilleruelo-Ramos Á, Segura-Méndez B, Mayol J. Can an Artificial Intelligence Model Pass an Examination for Medical Specialists? *Arch Bronconeumol.* 2023;59(8):534-536.
18. Massey PA, Montgomery C, Zhang AS. Comparison of ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, and Orthopaedic Resident Performance on Orthopaedic Assessment Examinations. *J Am Acad Orthop Surg.* 2023;31(23):1173-1179.
19. Nori H, King N, Mckinney SM, Carignan D, Horvitz E. Capabilities of GPT-4 on Medical Challenge Problems. *arXiv.* 2023 March.
20. Ministerio de Sanidad. Orden SND/990/2023, de 17 de agosto. 2023 Aug 24,;II. Autoridades y personal - B. Oposiciones y concursos.
21. Jiao C, Edupuganti NR, Patel PA, Bui T, Sheth V. Evaluating the Artificial Intelligence Performance Growth in Ophthalmic Knowledge. *Cureus.* 2023;15(9)
22. Choi JH, Hickman KE, Monahan A, Schwarcz DB. ChatGPT Goes to Law School. *Journal of Legal Education.* 2023 January
23. Bhayana R, Krishna S, Bleakney RR. Performance of ChatGPT on a Radiology Board-style Examination: Insights into Current Strengths and Limitations. *Radiology.* 2023;307(5).



REVISIÓN

Estudio UPLIFT - Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium - y subestudios derivados. Resumen bibliográfico de los resultados obtenidos hasta 2024

UPLIFT study - Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium - and derived substudies. Bibliographic summary of the results obtained until 2024

Autores: Callejas González FJ¹, Genovés Crespo M², Cruz Ruiz J¹, Bravo Fernández R¹, Hurtado Fuentes Á³, Martínez Alfonso D⁴, Godoy Mayoral R¹

¹ Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA), Albacete, España.

² Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA), Albacete, España.

³ Sección de Neumología. Hospital General de Hellín, Albacete, España.

⁴ Sección de Neumología. Hospital General de Almansa, Albacete, España

Resumen:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo, cuya morbilidad y mortalidad mantiene un incremento sostenido. El tratamiento de esta enfermedad es un reto constante en el campo de la neumología, ya que actualmente existen una amplia gama de broncodilatadores en el mercado. El bromuro de tiotropio, un broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada, durante años ha sido considerado el fármaco *Gold Standard* en el abordaje de esta patología.

El estudio UPLIFT es un ensayo clínico de 4 años de duración (2004-2008), multicéntrico, en el que se comparó el bromuro de tiotropio con placebo. UPLIFT demostró una disminución en el número de exacerbaciones, una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y un buen perfil de seguridad a lo largo del tiempo. La revisión bibliográfica que muestran los autores incluye los múltiples estudios posteriores publicados, desde 2009 hasta la fecha presente, en los que se analizan los resultados obtenidos en UPLIFT de forma paralela, que aportan más datos de los obtenidos en UPLIFT en cuanto a su perfil de seguridad, exacerbaciones y tasas de hospitalización, mortalidad y función pulmonar, entre otras, y confirman el porqué es el tratamiento farmacológico en monoterapia *Gold Standard* en la EPOC

Palabras clave: Uplift, EPOC, tiotropio.

Resume:

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the respiratory problem with the highest prevalence and socioeconomic impact in the world, whose morbidity and mortality maintain a sustained increase. The treatment of this disease is a constant challenge in the field of pulmonology, since there is currently a wide range of bronchodilators on the market. Tiotropium bromide, a long-acting anticholinergic bronchodilator, has for years been considered the Gold Standard drug in the treatment of this pathology.

The UPLIFT study is a 4-year (2004-2008), multicenter clinical trial in which tiotropium bromide was compared with placebo. UPLIFT demonstrated a decrease in the number of exacerbations, an improvement in health-related quality of life (HRQoL), and a good safety profile over time. The bibliographic review shown by the authors includes the multiple subsequent studies published, from 2009 to the present date, in which the results obtained in UPLIFT are analyzed in parallel, which provide more data than those obtained in UPLIFT in terms of their profile of safety, exacerbations and hospitalization rates, mortality and lung function, among others, and confirm why it is the Gold Standard monotherapy drug treatment in COPD.

Keywords: Uplift, COPD, tiotropium.

Introducción:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo, con un creciente interés, pues es la única enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad mantiene un incremento sostenido^{1,2}.

La EPOC es una enfermedad heterogénea y de alta complejidad caracterizada por presentar una importante variabilidad entre los individuos en cuanto a su presentación clínica, radiológica y funcional, así como su

progresión. Por todo ello, en los últimos tiempos se han intentado caracterizar distintos fenotipos o características clínicas tratables que intenten agrupar a los pacientes para una mejor aproximación y optimización del tratamiento y, por tanto, conseguir beneficios en su calidad de vida y pronóstico^{1,2}.

Por tanto, los principales esfuerzos para abordar la magnitud de este problema deben centrarse en la precoz identificación de estos enfermos y en una correcta

clasificación de los mismos para lograr una optimización y mejoría en su tratamiento y, en consecuencia, en su calidad de vida y pronóstico.

Opciones terapéuticas actuales

Los objetivos del tratamiento en la EPOC son intentar aliviar los síntomas crónicos derivados de la enfermedad, disminuir tanto la frecuencia como la gravedad de las agudizaciones y, en la medida de lo posible, mejorar el pronóstico. Con respecto al abordaje de esta enfermedad existen una serie de medidas generales que debemos de recomendar en todos nuestros pacientes, esto es, dejar de fumar, una adecuada nutrición, realizar ejercicio físico y rehabilitación respiratoria y muscular, un adecuado control y tratamiento de las comorbilidades asociadas y recibir la vacunación antigripal estacional anual y la antineumocócica conjugada y/o polisacárida, y el tratamiento farmacológico, actualmente en discusión al existir múltiples opciones terapéuticas^{1,2}.

La base del tratamiento de la EPOC es la broncodilatación de larga duración, bien con anticolinérgicos o *LAMAs* (bromuro de tiotropio, glicopirronio y umeclidinio, de 24 horas de duración; y aclidinio y glicopirrolato, de 12 horas de duración), bien con beta-2 adrenérgicos o *LABAs* (salmeterol y formoterol, ambos de 12 horas de duración, y ultraLABAs, como el indacaterol, olodaterol y vilanterol, con una duración de 24 horas)^{1,2}. En fases más avanzadas de la enfermedad, por aumento de la sintomatología o por empeoramiento de la función pulmonar, se recomienda la combinación de ambas terapias, la broncodilatación dual o doble broncodilatación. La broncodilatación dual puede prescribirse con dos broncodilatadores por separado (*LAMA + LABA*) o mediante una combinación fija de ambas familias *LAMA / LABA* (glicopirronio / indacaterol, umeclidinio / vilanterol, formoterol / aclidinio y tiotropio / olodaterol)¹⁻³.

El uso de los corticoides inhalados en la EPOC estaría recomendado a dosis medias en pacientes con solapamiento de clínica de asma y EPOC, en pacientes con eosinófilos en sangre periférica, al menos, por encima de 100/mm³, exacerbaciones frecuentes o muy sintomáticas, a pesar del tratamiento con doble broncodilatación^{1,2,4}.

Por último, también podrían valorarse otros fármacos orales como el roflumilast, un Inhibidor de la Fosfodiesterasa 4 (IPD4), o las teofilinas, en función de las características clínicas de los pacientes, así como, en estadios de la enfermedad que así lo precisasen, la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o el tratamiento paliativo (opiáceos como la morfina, entre otros)^{1,2,3,22}.

Estudios destacables

Dada la amplia variedad de terapias inhaladas desarrolladas en los últimos años, han aparecido innumerables publicaciones precedidas de múltiples investigaciones y estudios realizados para valorar la eficacia y seguridad y los efectos sobre el control de esta patología.

Pero, sin ninguna duda, a pesar de todo, a día de hoy, el tiotropio, con un mayor desarrollo, una experiencia clínica previa de tantos años y una importante evidencia científica existente es considerado el fármaco inhalado en monoterapia *Gold Standard* o de referencia en la actualidad para la EPOC⁵.

De hecho, el estudio *UPLIFT* (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*), y el estudio *TORCH* (*The Towards a Revolution in COPD Health*), son probablemente los ensayos clínicos de mayor relevancia en el campo de la EPOC hasta la aparición en los últimos años de la triple terapia en dispositivos fijos. Ambos estudios, ampliamente relacionados, buscaban analizar los efectos de los broncodilatadores de acción prolongada en los pacientes EPOC⁶. Evaluaron la mortalidad, el posible enlentecimiento del deterioro de la función pulmonar, las exacerbaciones, la mejora en la calidad de vida (CVRS), supervivencia y el perfil de seguridad de los fármacos estudiados, comparando salmeterol/ fluticasona frente a placebo (*TORCH*) y tiotropio frente a placebo (*UPLIFT*)^{5,6,7}.

Desde 2002, han surgido múltiples ensayos clínicos y metaanálisis que revisan la eficacia de los broncodilatadores de acción prolongada en la EPOC. Las limitaciones que presentan estos estudios se deben principalmente al pequeño tamaño muestral que disponen y a los cortos periodos de seguimiento. Un análisis retrospectivo previo controlado con placebo sugirió que el tiotropio podría retrasar el inicio de la acelerada disminución de la función pulmonar que caracteriza la EPOC. *UPLIFT* representaba un esfuerzo para confirmar esta observación y ofreció una oportunidad única para comprender mejor el uso de tiotropio como primer medicamento de mantenimiento en la EPOC. Tanto es así, que todavía hoy se siguen publicando estudios con información y datos analizados del *UPLIFT*⁵.

Tiotropio

A la hora de comprender los posibles efectos del tiotropio es de vital importancia tener conocimiento del nivel al que actúa este broncodilatador. El sistema colinérgico es el principal componente en la obstrucción de las vías aéreas en la EPOC y es la causa de la broncoconstricción y de la hipersecreción mucosa, además, es potencialmente reversible. Las fibras colinérgicas presinápticas parten del tronco cerebral y, a través del nervio vago, llegan a los ganglios parasimpáticos. Aquí es donde se produce la sinapsis neural y surgen las fibras posganglionares que

inervarán la musculatura lisa o las glándulas mucosas. La estimulación del nervio vago provoca la liberación de acetilcolina, que actúa al activar los diferentes receptores muscarínicos (M1, M2 y M3). El tiotropio produce sus efectos broncodilatadores por su unión a los receptores muscarínicos M3 y M1 del músculo liso bronquial. Posee también una lenta disociación del receptor M3 lo que da lugar a una vida media larga (el tiotropio 35 horas frente al ipratropio, 16 minutos). Esto permite una dosificación única diaria y, por tanto, facilita el cumplimiento⁶.

UPLIFT y subestudios posteriores

UPLIFT^{5,6}

Diseño del estudio UPLIFT⁵

UPLIFT fue un ensayo clínico de 4 años de duración (2004-2008), multicéntrico (475 centros participantes), multinacional (37 países de Europa, Asia, África, Australia y América), de grupos paralelos, controlado con placebo, aleatorizado (se incluyeron 8019 pacientes, de los que finalmente se aleatorizaron 5993) y doble ciego. Los pacientes se distribuyeron al azar en una relación 1:1 para recibir tiotropio o placebo más su tratamiento habitual. A todos los pacientes se les permitió el uso de todas las terapias de mantenimiento (agonistas de acción corta y prolongada; teofilinas y esteroides inhalados), excepto anticolinérgicos inhalados. Por tanto, el 93% de los pacientes asociaron otro tipo de medicación respiratoria concomitante (el 71.7% en la rama de tiotropio y el 72.1% del grupo placebo recibieron β2-agonistas de acción prolongada y el 74% de los pacientes en ambos grupos, esteroides inhalados).

Los criterios de inclusión fueron: consumo de tabaco superior a 10 paquetes al año y el volumen espiratorio forzado inicial en 1 segundo (FEV1) postbroncodilatador, en las visitas 1 y 2, igual o inferior al 70% del valor teórico de referencia, no siendo el criterio de reversibilidad excluyente. Además, los pacientes debían referir estabilidad en la medicación respiratoria en las 6 semanas previas a la inclusión en el estudio.

La variable primaria considerada en UPLIFT fue la tasa de caída del FEV1 pre y postbroncodilatador, y se analizó la mortalidad por todas las causas como una variable secundaria de seguridad. La mortalidad se evaluó con un análisis con intención de tratar (ITT), realizando, por tanto, un estrecho seguimiento del estado vital de los pacientes durante el desarrollo del estudio y tras haberlo abandonado. El estado de salud, medido mediante el cuestionario específico *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, las exacerbaciones y los efectos adversos fueron consideradas como variables secundarias y no se analizaron atendiendo a los criterios ITT (**Imagen 1,**

Objetivos estudio UPLIFT, e **Imagen 2,** Características de los pacientes incluidos en estudio UPLIFT).

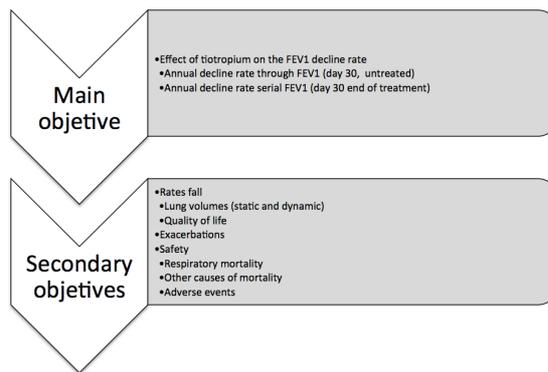


Imagen 1, Objetivos estudio UPLIFT

	Tiotropium n=2986	Placebo n=3006
Age (years)	64.5±8.4	64.5±8.5
% Males	75	74
Active smokers	29	30
GOLD stage		
II	46	45
III	44	44
IV	8	9
SGRQ	45.7±17.0	46.0±17.2
Pretreatment	61.6	61.9
IC	60.1	60.1
LABA		
FEV1:		
Prebronch (l)	1.10±0.40	1.09±0.40
Postbronch (l)	1.33±0.44	1.32±0.44
Postbronch (%)	47.7±12.7	47.4±12.6

Imagen 2, Características de los pacientes incluidos en estudio UPLIFT

Función pulmonar^{5,6}

El FEV1 siempre se ha considerado como un marcador de progresión de la EPOC. Estudios publicados hasta la fecha sugerían que el tiotropio podría limitar la caída del FEV1 pre y post broncodilatador, observándose descensos del FEV1 postbroncodilatador anual de entre 47-69 ml/año en los grupos placebo y de 44-57 ml/año en los grupos de tratamiento con tiotropio. Por el contrario, los resultados que se obtuvieron en el estudio UPLIFT no fueron los esperados a este respecto, puesto que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo la tasa de caída media del FEV1 prebroncodilatador de 30 ml/año y de 41 ml/año en el FEV1 postbroncodilatador. Estos resultados se han considerado que podrían ser secundarios principalmente a dos aspectos: uno, que la tasa de fumadores activos (30% en el estudio UPLIFT) era menor que en otros estudios descritos hasta la fecha, o dos, que esté relacionado con el posible efecto que puede asociar la medicación concomitante que se prescribió en los pacientes incluidos en el estudio. Los datos obtenidos sugerían que la medicación asociada pudo ejercer acción y, además, establecer un cierto efecto techo. Sin embargo, hay que destacar que, en el grupo del

tiotropio, los valores medios de FEV1 y FVC antes y después de la broncodilatación mostraron mejoras significativas que se mantuvieron en todo momento después de la aleatorización. Además, en un análisis *post-hoc* del subgrupo de 1554 pacientes que no estaban recibiendo o los corticoesteroides inhalados o los betaagonistas de acción prolongada al inicio del estudio, las diferencias entre grupos en la tasa de disminución del FEV1 postbroncodilatador se observaron en favor de tiotropio, en comparación con placebo (40 ± 3 ml en el grupo de tiotropio y 47 ± 3 ml en el grupo de placebo, $P = 0.046$).

Exacerbaciones^{5,6}

Las exacerbaciones frecuentes se asocian con una mayor y más rápida disminución de la función pulmonar, disminuyen la calidad de vida del paciente y aumentan la mortalidad. Las tasas de mortalidad en los pacientes hospitalizados por una exacerbación de la EPOC oscilan según informes de un 4 a un 30%. Por otro lado, las exacerbaciones de la EPOC también incurren en un importante carga asistencial y grandes costes económicos, hablando de cifras que alcanzan un consumo de hasta un 68% de los gastos médicos para los pacientes con EPOC. En varios ensayos clínicos se reveló que el tiotropio redujo las exacerbaciones en comparación con el placebo y salmeterol. En el caso del *UPLIFT*, el tiotropio produjo una reducción de hasta el 14% en el número global de exacerbaciones frente a placebo, así como un retraso significativo en el tiempo hasta la primera hospitalización, con una mediana de 16.7 meses (IC 95%, 14.9-17.9) en el grupo de tiotropio y 12.5 meses (IC del 95%, 11.5-13.8) en el grupo placebo.

Algunos autores consideraron que la similitud de los resultados observados en cuanto al número global de exacerbaciones y también el de hospitalizaciones en la rama de salmeterol/fluticasona del estudio *TORCH* frente al grupo placebo y los resultados del *UPLIFT*, pudieron ser secundarios también a la medicación concomitante permitida en este último. Sin embargo, el ensayo clínico *OPTIMAL* (comparó el tiotropio con el tiotropio/salmeterol en doble asociación y con tiotropio/salmeterol/fluticasona en triple asociación) no demostró diferencias significativas frente al tratamiento anticolinérgico tanto en el número de exacerbaciones por paciente y año como en el número de pacientes con más de una exacerbación. Por otro lado, al evaluar las hospitalizaciones, se observó una reducción que alcanzaba el 33% en el riesgo relativo de hospitalización favorable a la triple asociación.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)^{5,6}

El estudio *UPLIFT* buscaba comprobar si el tiotropio provocaba un enlentecimiento del CVRS mediante el cuestionario específico *St. George's Respiratory*

Questionnaire (SGRQ). Se observaron diferencias significativas a favor de tiotropio en el *SGRQ* (que van desde 2.3 a 3.3 unidades, $P < 0.001$), aunque las diferencias en promedio estuvieron por debajo de lo que se consideraba clínicamente relevante. Aún así, la proporción de pacientes que superó este umbral siempre fue superior para la rama con tratamiento activo (1 año (49% vs. 41%), 2 años (48% vs. 39%), 3 años (46% vs. 37%) y 4 años (45% vs. 36%) ($p < 0.001$ para todas las comparaciones).

Mortalidad^{5,6}

El estudio *UPLIFT* generó polémica sobre la potencial reducción de la mortalidad del tiotropio. Este estudio añadió como variable secundaria el estudio de la mortalidad, realizando dos análisis por intención de tratar (ITT). Uno realizado al finalizar el estudio en el que fallecieron 921 pacientes (14.4% en el grupo tratado con tiotropio y 16.3% en el grupo control), produciéndose, por tanto, una reducción significativa de muerte del 13% en el grupo que recibió tiotropio; y otro a los 30 días de finalizar el estudio, en el que fallecieron 941 pacientes (14.9% del grupo que recibió tiotropio y 16.5% placebo) y no se alcanzó significación estadística (reducción del 11% en la mortalidad; HR: 0.89; IC del 95%: 0.79-1.02). Una de las hipótesis que se barajaron fue debida a la pérdida de información sobre el estado vital de los pacientes, ya que al finalizarlo se disponía de un 97% de esta información mientras que a los 30 días de la finalización sólo se recopiló el seguimiento del 75%.

Aún así, numerosos autores defienden el efecto favorable de los broncodilatadores de acción prolongada sobre la supervivencia, no siendo desdeñable los efectos sumatorios que ofrecen los fármacos antiinflamatorios.

Perfil de seguridad^{5,6}

La seguridad del fármaco se controló a través de la colección de informes de efectos adversos, efectos adversos graves y efectos fatales mientras los pacientes estaban recibiendo el fármaco de estudio (incluyendo el último día de un fármaco en estudio más 30 días). Uno de los principales objetivos del estudio *UPLIFT* fue despejar las dudas que habían surgido recientemente sobre varios estudios que alertaron en relación al riesgo cardiovascular de los anticolinérgicos. *UPLIFT* no sólo desmintió este hecho, sino que además mostró una reducción significativa en la morbilidad cardiovascular global, destacando una disminución específica de los efectos adversos graves por insuficiencia cardíaca congestiva y de los ingresos por infarto agudo de miocardio.

Los eventos adversos registrados fueron reportados por 92.6% del grupo de tiotropio y 92.3% del grupo placebo. Las proporciones de efectos adversos graves fueron 51.6% en el grupo de tiotropio y 50.2% en el grupo

placebo; efectos fatales en 381 pacientes (12.8%) en el grupo del tiotropio y 411 (13.7%) en el grupo placebo. En el grupo de tiotropio, en comparación con el grupo placebo, los efectos adversos más comunes fueron las causas respiratorias: exacerbaciones de la EPOC (64.8% y 66.1%, respectivamente), la neumonía (14.5% y 13.9%) y la disnea (12.2% y el 14.7%).

Subestudios posteriores (Tabla 1. Subestudios derivados del *UPLIFT*)

Tras la publicación de *UPLIFT* han aparecido gran cantidad de subanálisis posteriores en la literatura que analizan los numerosos datos obtenidos.

En 2009, *Decramer et al*⁷ buscaban analizar los resultados del tiotropio en las primeras etapas de la enfermedad, basándose en los datos recopilados en el estudio *UPLIFT*. Para ello, realizaron un análisis de subgrupos incluyendo los pacientes con estadio II de la GOLD (2739 participantes). La tasa de disminución de la media del FEV1 postbroncodilatador fue menor en el grupo de tiotropio que en el grupo control (43 ml/año frente a 49 ml/año y la tasa de disminución del prebroncodilatador no observó diferencias entre los grupos (35 ml/año frente a 37 ml/año). Por tanto, este estudio concluyó que el tiotropio reducía la tasa de disminución del FEV1 postbroncodilatador en pacientes con GOLD II, sugiriendo la importancia del inicio del tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad. Posteriormente, estos hallazgos fueron respaldados por un estudio similar en 2012 por *Tashkin et al*⁸, donde de los 1210 pacientes, 632 tratados con tiotropio y 578 con placebo, que presentaban un FEV1 postbroncodilatador $\geq 60\%$ (rango 60-78%), los tratados con tiotropio presentaron una menor caída del FEV1 (41 ml/año frente a 49 ml/año; $p = 0.07$) y mejores valores prebroncodilatadores (32 vs. 37 ml/año, $p = 0.24$). Además, tiotropio redujo el riesgo de exacerbaciones (HR [95% CI] = 0.83 [0.71, 0.96]) y la mortalidad a los cuatro años del día definido como fin de tratamiento (HR [95% CI] = 0.66 [0.45, 0.96]), lo que confirmaba la eficacia clínica del tiotropio en pacientes GOLD II con un FEV1 predicho $\geq 60\%$.

En 2010, *Morice et al*⁹ presentaron un análisis *post-hoc* comparando 356 pacientes del estudio *UPLIFT* con EPOC menores de 50 años. Los pacientes más jóvenes tuvieron un FEV1 medio de 1.24 litros (39% teórico) y una alteración relacionada con la calidad de vida (*St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*) en comparación con toda la población de *UPLIFT*. El tiotropio se asoció con una mejora sostenida en la caída del FEV1 en la espirometría, esto es, el FEV1 post-broncodilatador fue de 58 ml/año (placebo) frente a 38 ml/año (tiotropio) y el pre-broncodilatador fue de 41 ml/año (placebo) en comparación con 34 ml/año (tiotropio). En resumen, este análisis demostró los claros beneficios del mantenimiento de la

farmacoterapia en pacientes más jóvenes con EPOC, justificando, por tanto, el diagnóstico y tratamiento precoz.

También en 2010, *Tashkin et al*¹⁰ publicaron otro estudio sobre uno de los temas más debatidos en *UPLIFT* relativo a la eficacia del tiotropio en relación al estado tabáquico. Los pacientes fueron caracterizados como fumadores continuos (FC), exfumadores (EF) o fumadores intermitentes (FI), siendo los % del 60, 14 y 26, respectivamente. Como era de esperar, la tasa de disminución del FEV1 fue más rápida en los FC y el tiotropio no alteró la disminución del FEV1, pero se observaron mejoras significativas en el FEV1 pre y post broncodilatador sobre el placebo (pre-broncodilatador: 125, 55 y 97 ml a los 48 meses en FC, EF y FI respectivamente). El tiotropio mostró un menor riesgo de exacerbación en FC y EF y mostró una tendencia hacia la significación en FI. En resumen, el tiotropio proporcionó beneficios a largo plazo, independientemente de su condición de fumador, aunque se observaron diferencias entre las tres categorías de fumadores.

Además, ese mismo año *Tashkin et al*¹¹ reconfirmaron, basándose en varios estudios, incluido el *UPLIFT*, el perfil de seguridad del tiotropio como broncodilatador de acción prolongada, y analizaron las posibles diferencias entre géneros recopiladas en *UPLIFT*. A pesar de las diferencias entre el número de hombres (75%) y mujeres (25%) incluidos en el estudio, las características demográficas en general eran similares. El 44.8% de las mujeres suspendió el estudio frente al 39.7% de los hombres. A pesar de que no se observaron diferencias de género en la mejora de la función pulmonar y las mínimas diferencias observadas en las tasas de exacerbación, las mujeres tuvieron un mayor grado de deterioro de la CVRS para una reducción similar en el FEV1. Todo ello soportaba el enfoque planteado en *UPLIFT*.

*Troosters et al*¹² en 2010, publicaron un estudio sobre el efecto a largo plazo de tiotropio como primera medicación de mantenimiento en la EPOC, observándose una disminución del FEV1 post-broncodilatador de 42 ± 4 ml/año en el grupo en tratamiento con tiotropio y del 53 ± 4 ml/año en el grupo placebo. Y a los 48 meses, fue 134 ml mayor en el grupo de tiotropio en comparación con el grupo placebo. Por tanto, concluye que en los pacientes con EPOC que no llevan terapia de mantenimiento, tiotropio se asocia con beneficios significativos en la progresión de la enfermedad.

*Hanania et al*¹³ en 2011 publicaron un estudio con los datos recopilados en *UPLIFT* continuando el debate sobre si la respuesta broncodilatadora (RB) prevé a largo plazo los resultados en la EPOC. Los pacientes se dividieron de acuerdo a tres umbrales: RB (criterio A), $\geq 12\% + \geq 200$ ml; RB (criterio B), $\geq 15\%$; y RB (criterio C), $\geq 10\%$. Al inicio del estudio, el 52%, 66% y 39% de los pacientes tenían un RB utilizando el criterio A, B, y C,

respectivamente. En las visitas sucesivas, se observaron mejoras estadísticamente significativas en los resultados de la espirometría, independientemente de la respuesta broncodilatadora de base o del criterio utilizado. En conclusión, este estudio defendió que una gran proporción de los pacientes con EPOC muestran una RB significativa, variable en el tiempo y de acuerdo con el criterio utilizado. Por tanto, se dedujo que el estado broncodilatador al inicio del estudio no predecía a largo plazo la respuesta a tiotropio y que la evaluación de la RB no debía utilizarse como una herramienta para la toma de decisiones cuando se prescribe tiotropio a pacientes con EPOC.

Otros de los datos estudiados en el estudio *UPLIFT* fueron los acontecimientos adversos graves, tanto respiratorios como no respiratorios, tras una exacerbación (*NRSAEs*). En 2011, *Halpin et al*¹⁴ hicieron un estudio al respecto, evaluando en 3960 pacientes las tasas de incidencia de *NRSAE* a los 30 y 180 días antes y después de la primera exacerbación. Los resultados mostraron que todos los *NRSAEs* así como los eventos cardíacos eran más comunes después de la primera exacerbación, independientemente de si el paciente tenía enfermedad cardíaca al inicio del estudio. En conclusión, este análisis confirmó que, además del empeoramiento respiratorio, el riesgo de eventos sistémicos aumenta tras una exacerbación, especialmente poco después del evento. Por todo ello, se reforzó aún más la importancia de la prevención o la reducción de las tasas de exacerbación como un objetivo de la gestión de la EPOC, algo que se había demostrado en los pacientes que tomaron tiotropio frente a los controles.

En respuesta a los resultados obtenidos en *UPLIFT* sobre la interrupción prematura en 2011, *Decramer et al*¹⁵, llevaron a cabo un análisis que demostró que esta se debía a la asignación al grupo control, ya que ésta era sustancialmente mayor en el placebo que en el grupo de tiotropio (45 vs. 37%, $p < 0.001$).

En 2012, *Celli et al*¹⁶ realizaron un modelo de regresión *Cox* entre capacidad inspiratoria (CI) basal y la tasa de exacerbaciones y la mortalidad. La tasa media de declive de la CI (ml/año) fue de 34 ± 2 (1.7% de la línea basal) y 50 ± 3 (2.1% del valor basal) pre y postbroncodilatador, respectivamente, sin apreciarse diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la CI prebroncodilatadora mejoró con tiotropio versus placebo: 124 ml (1 mes), 103 ml (1 año), 107 ml (2 años), 98 ml (3 años) y 97 ml (4 años) (todos $p < 0.001$) y los valores postbroncodilatadores presentaron también mejoras similares. En resumen, se confirmaron los datos obtenidos hasta la fecha en estudios previos incluido *UPLIFT*. En 2009, *Celli et al*¹⁷ ya había realizado un análisis de la supervivencia y de las diferencias entre la mortalidad durante el tratamiento y durante seguimiento de los pacientes incluidos en *UPLIFT*. Mientras los pacientes recibían tratamiento se constataron 792 muertes, con un riesgo bajo en el grupo de los pacientes en tratamiento con tiotropio. Los resultados mostraron diferencias significativas al final del

tratamiento, pero no a los 30 días a partir de la fecha de fin. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento con tiotropio más de 4 años se asocia con una disminución de la mortalidad, sobre todo cardiológica y respiratoria.

*Tashkin et al*¹⁸ en 2013 plantearon la hipótesis de que, hasta la fecha, la pendiente de descenso del FEV1 se había calculado a partir del FEV1 postbroncodilatador en lugar de la medición del pre y planteó dicho estudio. Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para estimar las tasas anuales de disminución del FEV1 y la FVC pre y postbroncodilatador en cada grupo de tratamiento por separado, después de ajustarlos a diversas variables (altura, sexo, tabaquismo, FEV1 o FVC basal, y el % de mejora en la función pulmonar). Las pendientes del FEV1 y FVC postbroncodilatador fueron significativamente más pronunciadas que las pendientes del pre-broncodilatador, independientemente del grupo de tratamiento ($p < 0.001$), mientras que las varianzas estimadas fueron similares. Los incrementos en FEV1 y FVC postbroncodilatador disminuyeron progresivamente y de forma significativa ($p < 0.0001$) en el ensayo a los 4 años, lo que sugirió una posible explicación a las diferencias significativas entre las pendientes pre y postbroncodilatadoras. Aunque las razones de estas diferencias no estaban del todo claras, fueron importantes a considerar al evaluar los efectos del tratamiento sobre las tasas de disminución del FEV1 y el FVC.

*Anzueto et al*¹⁹, también en 2013, publicaron un estudio combinando los datos de seis ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar sus efectos sobre las exacerbaciones en la EPOC. En total, 4355 pacientes (tiotropio, 2268; placebo, 2087) fueron analizados a los 6 meses y al año. El estudio reveló que el tiotropio retrasaba el tiempo hasta la primera exacerbación o la primera hospitalización a los 6 meses y al año y, además, reducía las tasas de exacerbación y las tasas de hospitalización, con independencia del uso de corticosteroides inhalados en la línea base.

En 2013, *Janssens et al*²⁰ exploraron la calidad de la espirometría y la reproducibilidad utilizados en *UPLIFT*, concluyendo que la calidad de la misma durante el estudio fue aceptable y que los datos obtenidos son un ejemplo de la exactitud de la metodología estandarizada utilizada en un gran y aleatorizado ensayo controlado.

*Tashkin et al*²¹ continuaron en 2014 con un análisis del efecto de tiotropio en la disminución de la respuesta y la eficacia del mismo sobre función pulmonar y otros factores como la edad o la gravedad de la EPOC, concluyendo que la respuesta del FEV1 y FVC a los broncodilatadores disminuían significativamente con el tiempo en los pacientes con EPOC, generalmente consistente en la progresiva disminución con la edad de la función pulmonar. Estas disminuciones fueron independientes, ya se expresasen los cambios en valor absoluto, relativo o %

predichos y tendían a ser mayores en pacientes con un EPOC grave/muy grave en comparación con aquellos que presentaban una obstrucción leve/moderada; también en pacientes mayores de 65 años y en aquellos que continuaron fumando. Todos estos factores parecían influir en una clara disminución de la respuesta y la eficacia del broncodilatador.

En relación al sistema de clasificación *GOLD* de 2013²² para la EPOC, ésta se distinguía en cuatro etapas: A (síntomas bajos, bajo riesgo exacerbación), B (altos síntomas, bajo riesgo), C (síntomas bajos, alto riesgo) y D (síntomas de alto, alto riesgo). La evaluación de estos riesgos se basaba en la historia de la exacerbación y la obstrucción al flujo aéreo. Así, en 2014, *Goossens et al*²³, publicaron un estudio con el objetivo de comparar la capacidad de ambas clasificaciones para predecir el número de futuras (totales y graves) exacerbaciones y la mortalidad en una población de pacientes diferente. Los resultados de este estudio supusieron un modesto paso hacia un enfoque hacia los fenotipos, mostrando una mejora para la predicción de las exacerbaciones, pero un deterioro para la predicción de la mortalidad y el descenso de la función pulmonar.

Nuevamente, en 2014, *Burgel et al*²⁴ evaluaron el efecto sobre la mortalidad. Se identificaron cuatro grupos en función del riesgo y el tiotropio redujo las exacerbaciones en todos los grupos, así como también las hospitalizaciones en pacientes de alto riesgo ($p < 0.05$). El efecto beneficioso de tiotropio en todas las causas de mortalidad en la población total se explicó por una reducción del 21% en el grupo 3 ($p = 0.07$), sin ningún efecto en otros grupos. En resumen, los autores concluyeron que existían grandes variaciones en los riesgos basales de mortalidad entre los pacientes en el estudio *UPLIFT* y que la inclusión de numerosos pacientes de bajo riesgo pudo ser la causa de haber reducido la capacidad de mostrar un efecto beneficioso sobre la mortalidad.

En el año 2015, *Tashkin et al*²⁵ estudiaron la mortalidad y los efectos cardíacos graves en pacientes que habían sufrido una arritmia cardíaca, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca durante *UPLIFT* y que completaron el estudio. Los pacientes que experimentaron un evento cardíaco y continuaron en *UPLIFT* no aumentaron el riesgo de mortalidad por cualquier causa ni presentaron eventos adversos cardíacos graves al compararlo con placebo, apoyando la seguridad del tiotropio en pacientes con EPOC.

También en 2015, *Halpin et al*²⁶ analizaron retrospectivamente los datos del ensayo *UPLIFT*, clasificando a los pacientes en los grupos *GOLD* A, B, C y D (actualización de 2013), para examinar los efectos del tiotropio en comparación con la atención habitual sobre la función pulmonar. Los pacientes se clasificaron según el número de tratamientos con antibióticos/corticosteroides sistémicos y

las hospitalizaciones/visitas al departamento de urgencias por EPOC en el año anterior, el FEV1 y la puntuación del SGRQ. El FEV1 medio fue más alto y las puntuaciones del SGRQ más bajas con tiotropio que con la atención habitual (control) en todos los grupos *GOLD* en todos los momentos posteriores al inicio durante el tratamiento y, además, el tiotropio prolongó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación y redujo el número de las mismas por paciente.

En 2016, el grupo de *Celli et al*²⁷ analizó los datos obtenidos en *UPLIFT*, arrojando tres hallazgos importantes. En primer lugar, un criterio de valoración compuesto de EPOC que incorporara resultados de seguridad poco frecuentes, graves o significativos relacionados con la EPOC, podría ser útil para demostrar eficacia y seguridad en los ensayos clínicos. En segundo lugar, en el ensayo *UPLIFT*, la tasa de incidencia de los eventos CERO (que incluyeron muertes, insuficiencia respiratoria, exacerbaciones que requirieron hospitalización y abandonos del ensayo debido al empeoramiento de la EPOC) se redujo significativamente en pacientes que recibieron tiotropio en comparación con placebo. En tercer lugar, este enfoque puede ayudar a planificar estudios que incorporen evaluaciones de eficacia y seguridad con un tamaño de muestra razonable y un tiempo más corto.

Ya en 2018, *Tashkin et al*²⁸ llevaron a cabo un estudio sobre el riesgo de neumonía, en los pacientes del *UPLIFT*, secundario al uso de corticosteroides inhalados (CI). Se clasificaron en tres grupos: aquellos que emplearon propionato de fluticasona (PF), los que utilizaron otros CI o aquellos que no usó ninguno. Los resultados respaldaron la evidencia existente de un mayor riesgo de neumonía con el uso de PF en comparación con los otros grupos.

En 2020, *Vaz Fragoso et al*²⁹ plantearon un estudio sobre la hipótesis de si el uso de criterios más apropiados para la edad para la obstrucción del flujo aéreo de la Iniciativa Global de Función Pulmonar (GLI) modificaría la clasificación espirométrica de la cohorte *UPLIFT* y, a su vez, el efecto de mortalidad del tiotropio en la EPOC. Además, evaluaron el efecto de mortalidad del tiotropio dentro del estrato definido por la obstrucción del flujo de aire moderada y grave basada en GLI y *GOLD*. Los hallazgos revelaron que la reducción de la mortalidad con tiotropio sólo fue estadísticamente significativa en la obstrucción moderada del flujo de aire basada en GLI, un grupo que estuvo subrepresentado en *UPLIFT* debido a una clasificación errónea de la gravedad, según los criterios de inclusión originales basados en *GOLD*, lo que sugiere que el uso continuo de estos criterios puede impedir que se dirijan tratamientos eficaces a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse.

Otro estudio de 2020, publicado por *Rabe KF et al*³⁰, planteó la hipótesis de que un criterio de valoración compuesto podría evaluar de manera más integral el deterioro

clínicamente importante en el entorno de un ensayo clínico de EPOC. Este análisis demostró que los componentes del criterio de valoración compuesto rara vez ocurren al mismo tiempo en un paciente individual. La mayoría de los pacientes experimentaron una disminución del FEV1 mínimo, un deterioro de la puntuación SGRQ y exacerbaciones moderadas/graves en una escala de tiempo individualizada, lo que respalda el valor de los componentes individuales al demostrar que cada componente contribuye de forma independiente a un mayor riesgo de mortalidad.

Para concluir con este resumen bibliográfico hasta la fecha, en 2022, **Putchu N et al**³¹ analizaron los datos del estudio *TIOSPIR*³² (*The Tiotropium Safety and Performance in Respirai[®] Trial*) y de *UPLIFT*, con el objetivo de examinar la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y los resultados adversos en la EPOC. Los participantes con bajo peso presentaron un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada con las vías respiratorias, mortalidad relacionada con las enfermedades cardiovasculares y exacerbaciones graves en comparación con los participantes con peso normal y, por el contrario, los participantes con sobrepeso y obesidad (IMC > 25 kg/m²) tuvieron un menor o ningún riesgo adicional de muerte por todas las causas, muerte relacionada con las vías respiratorias o exacerbaciones graves en comparación con los participantes con peso normal; aunque estos pacientes con IMC más alto sí tenían un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mortales y no mortales, no parecieron tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones respiratorias. En conclusión, los resultados revelaron que existía una fuerte asociación entre el peso corporal, los eventos de EPOC y el riesgo de muerte.

Conclusión^{5,33}:

El estudio *UPLIFT* concluyó que la terapia con tiotropio se asociaba con mejoras en la función pulmonar, mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, disminución del número de exacerbaciones durante un período de 4 años y un buen perfil de seguridad a lo largo del tiempo. Sin embargo, los objetivos principales del estudio no se cumplieron, ya que no se redujo de forma significativa la mortalidad por todas las causas, y tampoco consiguió enlentecer el deterioro de la función pulmonar a lo largo de 4 años.

Desde 2009, se han publicado múltiples estudios posteriores que han analizado los resultados obtenidos en *UPLIFT*, a pesar de lo cual deben interpretarse con cautela por no tratarse de estudios tan amplios^{1,6}.

Uno de los parámetros más analizados en varios estudios ha sido el riesgo de exacerbaciones (**Celli et al**¹⁶; **Anzueto et al**¹⁹; **Goossens et al**²³, **Halpin et al**²⁶ y más recientemente **Rabe KF et al**³⁰), y todos ellos concluyeron que el tiotropio reducía el número de las mismas y, con

ello, la tasa de hospitalización y la calidad de vida de los pacientes. Todo esto conlleva un descenso de la mortalidad, puesto que se ha demostrado que ésta se ve afectada de forma directa por el número de exacerbaciones del paciente.

La EPOC es una enfermedad que evoluciona de forma progresiva con una variable tasa anual de deterioro de la función pulmonar, que se evalúa a partir de mediciones pre y postbroncodilatador del FEV1. Es posible que la respuesta a un fármaco broncodilatador también pueda modificar estos parámetros. Uno de los objetivos del *UPLIFT* fue valorar la respuesta de la función pulmonar al tiotropio, no obteniéndose resultados concluyentes al respecto, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Estos resultados se han considerado que podrían ser secundarios a dos factores: que la tasa de fumadores activos en el estudio *UPLIFT* era menor que en otros estudios descritos hasta la fecha y la medicación concomitante que se prescribió en los pacientes incluidos en el estudio.

El estudio de **Tashkin et al**²¹, que evaluó la respuesta del FEV1 y del FVC al tiotropio, concluyó que la respuesta a los broncodilatadores de estos dos parámetros espirométricos disminuía significativamente en el tiempo en los pacientes EPOC y tuvo tendencia a ser mayor en pacientes con una obstrucción grave o muy grave, mayores de 65 años o en aquellos que mantuvieron el hábito tabáquico. También **Tashkin et al**¹⁸ plantearon la hipótesis de calcular la pendiente de descenso del FEV1 a partir del FEV1 prebroncodilatador en vez de realizarlo con el postbroncodilatador, como se había hecho hasta la fecha, y se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la pendiente, independientemente del grupo de tratamiento, con varianzas similares. Además, se encontraron diferencias significativas en las pendientes de las tasas de disminución del FEV1 y FVC determinado a partir de las mediciones post versus prebroncodilatador y las varianzas también fueron similares. Estas diferencias fueron mayores en pacientes con obstrucción al flujo aéreo grave y muy grave en comparación con aquellos con deterioro moderado, independientemente del tipo de tratamiento. Las mejoras absolutas en el FEV1 y FVC después de la administración de broncodilatadores disminuyeron durante los 4 años del ensayo, proporcionando un mecanismo potencial que explicaría las pendientes más pronunciadas determinados a partir de las mediciones post en comparación con los pre-broncodilatador. Estas diferencias de pendiente deben ser tomadas en cuenta en los estudios sobre el impacto de las diferentes intervenciones en la tasa de disminución de la función pulmonar.

Halpin et al²⁶ clasificaron a los pacientes en los grupos GOLD A, B, C y D (actualización de 2013), examinando los efectos del tiotropio en comparación con la atención habitual sobre la función pulmonar. Los valores medios del FEV1 y FVC prebroncodilatador fueron consistentemente más altos con tiotropio que con el control

en todos los grupos GOLD, en todos los puntos de tiempo posteriores al inicio durante el ensayo.

Por otro lado, un modelo de regresión *Cox* publicado por *Celli et al*¹⁵ en 2012 confirmó que la capacidad inspiratoria prebroncodilatadora mejoraba significativamente al comparar los pacientes tratados con tiotropio versus placebo, aunque no se observaron diferencias significativas al comparar la tasa media de declive de la capacidad inspiratoria entre el pre y postbroncodilatador.

Por tanto, a pesar que el estudio *UPLIFT* no encontró diferencias significativas entre ambos grupos, los estudios publicados posteriormente mostraron que sí que existe cierta mejora en algunos parámetros de la función pulmonar gracias a la utilización de tiotropio y, por lo tanto, en el curso de la enfermedad. Además, un estudio publicado en 2013 por *Janssens et al*²⁰ demostró que la calidad de la espirometría realizada a los pacientes incluidos en el estudio *UPLIFT* fue aceptable y los datos obtenidos mostraron una exactitud de la metodología utilizada. Por ello, puede concluirse que las mejores obtenidas en el FEV1 y FVC son fiables en cuanto a metodología de la prueba se refiere.

Otro de los temas también debatidos con respecto a los resultados obtenidos en el estudio *UPLIFT* fue el perfil seguridad del fármaco con respecto a eventos cardiológicos. En 2015, el estudio de *Tashkin et al*²⁵, que analizó los eventos adversos cardíacos graves, demostró que el tiotropio no aumentaba la mortalidad por cualquier causa o evento adverso cardíaco grave, lo que confirmaba la seguridad cardíaca del tiotropio, que había sido puesto entredicho anteriormente.

Estudios más recientes han abierto nuevos temas de debate basándose en los datos recopilados en *UPLIFT*,

entre los que destacan la evaluación de criterios de valoración compuestos, como en 2016, *Celli et al*²⁶ o en 2020, *Rabe KF et al*³⁰. Este último evaluó el tiempo hasta el “deterioro clínicamente importante”, que se definió como el tiempo hasta la primera aparición de diversos eventos tales como la disminución del FEV1 mínimo desde el inicio ≥ 100 ml, el aumento en la puntuación total del SGRQ desde el inicio ≥ 4 unidades o la exacerbación moderada/grave. Ambos estudios^{26,30} concluyeron que los criterios de valoración compuestos proporcionan información adicional sobre la progresión de la EPOC y los efectos del tratamiento en los ensayos clínicos.

Además, también se han analizado datos de *UPLIFT* en el estudio de *Putcha et al*³⁰, con la intención de examinar la relación entre el IMC y los resultados adversos en la EPOC, que corroboró que no solamente los factores de riesgo respiratorios y cardiovasculares empeoran la enfermedad y su mortalidad, si no que el estado nutricional también es un factor determinante para mejorar el bienestar general de los pacientes con EPOC.

Para finalizar, dados los resultados de todos los estudios presentados, se puede concluir que el bromuro de tiotropio ha supuesto un avance significativo en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con EPOC, tanto por su potencia broncodilatadora y su acción prolongada como por sus beneficios broncoprotectores, beneficios en cuanto a mejoría de la disnea, la capacidad de ejercicio, la presencia de exacerbaciones y la calidad de vida, sin efectos adversos reseñables, y probablemente en relación con la disminución de la mortalidad, además de que ciertos parámetros de la función pulmonar presentan mejoras significativas con la administración a largo plazo. Por todo ello, los resultados favorables obtenidos dejan una puerta abierta a la posibilidad de mejorar la historia natural de esta enfermedad.

Estudio	Fecha/Autores	Metodología/Resultados	Conclusiones
“Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT”	2022, Putchal N et al	<p>- Análisis <i>post-hoc</i> que incluyó los datos de TIOSPIR (Seguridad y rendimiento del tiotropio en Respimat) y pacientes tratados con tiotropio en UPLIFT que pretendía examinar la relación entre el IMC y los resultados adversos en la EPOC.</p> <p>- Estos resultados sugirieron que existe una fuerte asociación entre el peso corporal, los eventos de EPOC y el riesgo de muerte.</p>	- Es necesario un enfoque de manejo holístico que tenga en cuenta los factores de riesgo respiratorios y cardiovasculares y el estado nutricional para mejorar el bienestar general de los pacientes con EPOC.
“Composite endpoints in COPD: clinically important deterioration in the UPLIFT trial”	2020, Rabe KF et al	<p>- Análisis <i>post-hoc</i> que evaluó el tiempo hasta el deterioro clínicamente importante como el tiempo hasta la primera aparición de al menos uno de los siguientes: disminución del FEV1 mínimo desde el inicio \geq 100 ml, aumento en la puntuación total del SGRQ desde el inicio \geq 4 unidades o exacerbación moderada/grave.</p> <p>- Los pacientes experimentaron una disminución del FEV1 mínimo, un deterioro de la puntuación SGRQ y exacerbaciones moderadas/graves en una escala de tiempo individualizada.</p>	- Los criterios de valoración compuestos proporcionan información adicional sobre la progresión de la EPOC y los efectos del tratamiento en los ensayos clínicos. Cada componente contribuye de forma independiente a un mayor riesgo de mortalidad.
“Re-evaluation of the Uplift Clinical Trial Using Age-Appropriate Spirometric Criteria”	2020, Vaz Fragoso et al	- Análisis que comparó las clasificaciones espirométricas GLI y GOLD buscando determinar si criterios más apropiados para la edad de GLI modificaban el efecto de mortalidad del tiotropio en la EPOC.	- Resultados que sugieren que el uso continuo de criterios de inclusión basados en la clasificación GOLD puede impedir que se dirijan tratamientos eficaces a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse.
“Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial”	2018, Tashkin et al	<p>- Análisis <i>post hoc</i> que incluyó a pacientes tratados con CI emparejados con pacientes que no habían recibido CI durante el ensayo UPLIFT® y el riesgo de desarrollar neumonía.</p> <p>- Los resultados respaldaban la evidencia existente de un mayor riesgo de neumonía con el uso de PF en comparación con otros CI y ningún uso de CI en pacientes con EPOC.</p>	- Los profesionales de la salud deberían valorar la relación riesgo-beneficio a la hora de emplear CI en aquellos pacientes EPOC.
“Defining a COPD composite safety endpoint for demonstrating efficacy in clinical trials: results from the randomized, placebo-controlled UPLIFT® trial”	2016, Celli et al	<p>- Análisis de los datos obtenidos en UPLIFT para explorar tres hipótesis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Primera, resultados individuales importantes en la EPOC (muerte, exacerbaciones que requieren hospitalización, insuficiencia respiratoria y retiro del estudio debido a empeoramiento de la EPOC) podrían integrarse en un compuesto punto final. Segunda, que existen diferencias mensurables en la incidencia del criterio de valoración compuesto entre un activo y un brazo de control. Tercera, qué en base a estos resultados, se necesitaría reclutar menos pacientes para lograr efectos significativos. <p>- Un criterio de valoración compuesto que incorpore resultados de seguridad relacionados con la EPOC graves o significativos relativamente infrecuentes podría ser útil en los ensayos clínicos.</p>	- En UPLIFT®, los eventos CERO se redujeron significativamente en pacientes que recibieron tiotropio en comparación con placebo.
“Effect of Tiotropium on Outcomes in Patients With COPD, Categorized Using the New GOLD Grading System: Results of the UPLIFT® Randomized Controlled Trial”	2015, Halpin et al	<p>- Análisis <i>post-hoc</i> clasificando a los pacientes en los grupos GOLD A, B, C y D (actualización de 2013), examinando los efectos del tiotropio en comparación con la atención habitual sobre la función pulmonar.</p> <p>- Los pacientes presentaron unos valores de FEV1 medio más altos y puntuaciones del SGRQ más bajas con tiotropio en todos los grupos GOLD.</p> <p>- En los pacientes tratados con tiotropio se prolongó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación y se redujo el número.</p>	- El tiotropio mejoró la función pulmonar, el estado de salud, y redujo las tasas de exacerbaciones en pacientes de todos los grupos GOLD.

<p>“Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial”</p>	<p>2015, Tashkin et al</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis <i>post-hoc</i> de causas de mortalidad y eventos adversos cardíacos graves en pacientes que habían sufrido una arritmia cardíaca, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca durante UPLIFT y que completaron el estudio. - Los pacientes que experimentaron un evento cardíaco y continuaron en UPLIFT no presentaron un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa o eventos adversos cardíacos graves. - Los pacientes tratados con tiotropio no presentaron mayor riesgo de mortalidad o eventos adversos graves cardíacos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados apoyaban la seguridad cardíaca de HandiHaler® tiotropio en pacientes con EPOC.
<p>“Acute bronchodilator responses decline progressively over 4 years in patients with moderate to very severe COPD”</p>	<p>2014, Tashkin et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis del efecto de tiotropio en la disminución de la respuesta y la eficacia del mismo sobre función pulmonar y otros factores como la edad o la gravedad de la EPOC, concluyendo que las respuesta del FEV1 y FVC a los broncodilatadores disminuían significativamente con el tiempo en los pacientes con EPOC, generalmente consistente con la progresiva disminución con la edad de la función pulmonar. - Estas disminuciones fueron independientes, ya se expresasen los cambios en valor absoluto, relativo o % predichos y tendían a ser mayores en pacientes con un EPOC grave/muy grave en comparación con aquellos que presentaban una obstrucción leve/moderada, pacientes mayores de 65 años y en aquellos que continuaron fumando. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existen factores que parecen influir en una clara disminución de la respuesta y la eficacia del broncodilatador.
<p>“Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial”</p>	<p>2014, Goossens et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de la evaluación de los riesgos de exacerbación basándose en la historia de la exacerbación y la obstrucción al flujo aéreo en función de las cuatro etapas: A (síntomas bajos, bajo riesgo exacerbación), B (altos síntomas, bajo riesgo), C (síntomas bajos, alto riesgo) y D (síntomas de alto, alto riesgo). 	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados supusieron un enfoque hacia los fenotipos, mostrando una mejora para la predicción de las exacerbaciones, pero un deterioro para la predicción de la mortalidad y el descenso de la función pulmonar.
<p>“Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality”.</p>	<p>2014, Burgel et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto sobre la mortalidad identificando cuatro grupos en función del riesgo. - El tiotropio redujo las exacerbaciones en todos los grupos, y también las hospitalizaciones en pacientes de alto riesgo ($p < 0,05$). -El efecto beneficioso de tiotropio en todas las causas de mortalidad en la población total se explicó por una reducción del 21% en el grupo 3 ($p = 0,07$), sin ningún efecto en otros grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existían grandes variaciones en los riesgos basales de mortalidad entre los pacientes en el estudio UPLIFT y la inclusión de numerosos pacientes de bajo riesgo pueden ser la causa de haber reducido la capacidad de mostrar un efecto beneficioso sobre la mortalidad.
<p>“Annual rates of change in pre- vs. post- bronchodilator FEV1 and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD”</p>	<p>2013, Tashkin et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Plantearon la hipótesis de que hasta la fecha la pendiente de descenso del FEV1 se había calculado a partir del FEV1 postbroncodilatador en lugar de la medición del pre. - Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para estimar las tasas anuales de disminución del FEV1 y la FVC pre y post broncodilatador en cada grupo de tratamiento por separado. - Las pendientes del FEV1 y FVC postbroncodilatador fueron significativamente más pronunciadas que las pendientes del pre-broncodilatador, independientemente del grupo de tratamiento ($p < 0,001$), mientras que las varianzas estimadas fueron similares. - Aumentos en FEV1 y FVC postbroncodilatador disminuyeron progresivamente y de forma significativa ($p < 0,0001$). 	<ul style="list-style-type: none"> Aunque las razones de estas diferencias no estaban del todo claras, son importantes a considerar al evaluar los efectos del tratamiento sobre las tasas de disminución del FEV1 y el FVC.
<p>“A post hoc pooled analysis of exacerbations among US participants in randomized controlled trials of tiotropium”</p>	<p>2013, Anzueto et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio combinando los datos de seis ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar sus efectos sobre las exacerbaciones en la EPOC. - En total, 4.355 pacientes (tiotropio, 2268, placebo, 2.087) fueron analizados a los 6 meses y a 1 año. 	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmó de nuevo el efecto beneficioso del tiotropio sobre la disminución de las exacerbaciones y la tasa de hospitalización.

		- El tiotropio retrasaba el tiempo hasta la primera exacerbación o la primera hospitalización a los 6 meses y al año y además reducía las tasas de exacerbación y las tasas de hospitalización, con independencia del uso de corticoesteroides inhalados en la línea base.	
“Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT)”.	2013, Janssens et al.	- Análisis de la calidad de la espirometría y la reproducibilidad utilizados en UPLIFT.	- La calidad de la espirometría durante el estudio fue aceptable y los datos obtenidos son un ejemplo de la exactitud de la metodología estandarizada utilizada en un grande, aleatorizado, ensayo controlado.
“Longitudinal inspiratory capacity changes in chronic obstructive pulmonary disease”.	2012, Celli et al.	- Modelo de regresión Cox entre capacidad inspiratoria (CI) basal y la tasa de exacerbaciones y la mortalidad. - Tasa media de declive de la CI (ml / año) fue de 34 ± 2 (1,7% de la línea basal) y 50 ± 3 (2,1% del valor basal) pre y post broncodilatador, respectivamente, sin apreciarse diferencias significativas entre los grupos. - La CI pre-broncodilatadora mejoró con tiotropio versus placebo: 124 ml (1 mes), 103 ml (1 año), 107 ml (2 años), 98 ml (3 años), y 97 ml (4 años) (todos $p < 0,001$) y los valores postbroncodilatadores presentaron también mejoras similares.	- Se confirmaron los datos obtenidos hasta la fecha en estudios previos incluido UPLIFT.
“Efficacy of Tiotropium in COPD Patients with FEV1 \geq 60% Participating in the UPLIFT® Trial”	2012, Tashkin et al.	- Análisis de la eficacia del tiotropio en pacientes con un FEV1 predicho \geq 60%. - Los tratados con tiotropio presentaron una menor caída del FEV1 y mejores valores prebroncodilatadores. - Tiotropio redujo el riesgo de exacerbaciones y la mortalidad a los cuatro años del día definido como fin de tratamiento.	- Confirmó la eficacia clínica del tiotropio en pacientes GOLD II con un FEV1 predicho \geq 60%.
“Premature discontinuation during the UPLIFT study”.	2011, Dreczner et al.	- Análisis sobre la interrupción prematura. - Demostró que era secundaria a la asignación al grupo de control, ya que era sustancialmente mayor en el placebo que en el grupo de tiotropio (45 vs. 37%, $p < 0,001$).	- Apoyó el efecto beneficioso del tiotropio, que conllevaba una menor interrupción prematura.
“Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial “	2011, Hahana et al.	- Análisis de la respuesta broncodilatadora (RB): tres umbrales: RB (criterio A), $\geq 12\% + \geq 200$ ml; RB (criterio B), $\geq 15\%$; y RB (criterio C), $\geq 10\%$. - Mejoras estadísticamente significativas en los resultados de la espirometría, independientemente de la respuesta broncodilatadora de base o del criterio utilizado.	- El estado broncodilatador al inicio del estudio no predecía a largo plazo la respuesta a tiotropio. - La evaluación de la RB no debía utilizarse como una herramienta para la toma de decisiones cuando se prescribía tiotropio.
“Risk of Nonlower Respiratory Serious Adverse Events Following COPD Exacerbations in the 4-year UPLIFT Trial”	2011, Halpin et.	- Estudio de los eventos adversos graves tras una exacerbación a los 30 y 180 días antes y después de la primera exacerbación. - Todos los eventos adversos respiratorios graves así como los eventos cardíacos más comunes tras la primera exacerbación, independientemente de si tenía enfermedad cardíaca al inicio del estudio.	- Además del empeoramiento respiratorio, el riesgo de eventos sistémicos aumentaba tras una exacerbación, especialmente poco después del evento.
“COPD in young patients: A pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT)”	2010, Morice et al.	- Análisis <i>post-hoc</i> pre-especificado comparando 356 pacientes con EPOC menores de 50 años de y los resultados del estudio UPLIFT. - FEV1 medio de 1,24 l (39% teórico) y una alteración relacionada con la calidad de vida (St. George Respiratory	- Beneficios del mantenimiento de la farmacoterapia en pacientes más jóvenes con EPOC, justificando por tanto el diagnóstico y tratamiento precoz.

		<p>Questionnaire (SGRQ)) en comparación con toda la población de UPLIFT.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiotropio asoció una mejora sostenida de la espirometría FEV1 postbroncodilatador fue de 58 ml / año (placebo) frente a 38 ml / año (tiotropio) y el prebroncodilatador fue de 41 ml / año (placebo) en comparación con 34 ml / año (tiotropio). 	
<p>“Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial”</p>	<p>2010, Tashkin et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eficacia del tiotropio en relación al estado tabáquico. - Clasificación: fumadores continuos (FC), exfumadores (EF), o los fumadores intermitentes (FI), siendo los % del 60, 14 y 26 respectivamente. - La caída del FEV1 fue más rápida en los FC y el tiotropio no alteró la disminución del FEV1. - Mejoras significativas en el FEV1 pre y post broncodilatador sobre el placebo (pre-broncodilatador: 125, 55 y 97 ml a los 48 meses en FC, EF y FI respectivamente). - Menor riesgo de exacerbación en FC y EF y mostró una tendencia hacia la significación en FI. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tiotropio proporcionó beneficios a largo plazo, independientemente de su condición de fumador, aunque se observaron diferencias entre las tres categorías de fumadores.
<p>“Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety”</p>	<p>2010, Tashkin.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de la eficacia y seguridad del tiotropio 	<ul style="list-style-type: none"> - Reconfirmó basándose en varios estudios, incluido UPLIFT, el perfil de seguridad del tiotropio como broncodilatador de acción prolongada.
<p>“Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT trial”.</p>	<p>2010, Tashkin et al</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de las posibles diferencias entre géneros recopiladas en UPLIFT. - Diferencias entre el número de hombres (75%) y mujeres (25%) incluidos en el estudio, características demográficas en general similares. - 44,8% de las mujeres suspendió el estudio frente al 39,7% de los hombres. - No se observaron diferencias de género en la mejora de la función pulmonar y ligeras diferencias fueron observada en las tasas de exacerbación. - Mujeres mayor grado de deterioro de la CVRS para una reducción similar en el FEV1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Todo ello soportaba el enfoque planteado en UPLIFT.
<p>“Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT1 trial”</p>	<p>2010, Troosters et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis del efecto a largo plazo de tiotropio como primera medicación de mantenimiento en la EPOC. - Se observó una disminución de la caída del FEV1 postbroncodilatador en el grupo de tiotropio frente a placebo. Y a los 48 meses, fue 134 ml mayor en el grupo de tiotropio en comparación con el grupo placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> - En los pacientes con EPOC que no llevaban terapia de mantenimiento, tiotropio se asociaba con beneficios significativos en la progresión de la enfermedad.
<p>“Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial”.</p>	<p>2009, Decramer et al.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de subgrupos incluyendo los pacientes con estadio II de la GOLD (2.739 participantes). - Tasa de disminución de la media del FEV1 postbroncodilatador: menor en el grupo de tiotropio que en el grupo control (43 ml por año frente a 49 ml por año). - Tasa de disminución del prebroncodilatador: no observó diferencias entre los grupos (35 ml por año frente a 37 ml por año). 	<ul style="list-style-type: none"> - El tiotropio parecía reducir la tasa de caída del FEV1 posbroncodilatador en pacientes con GOLD II, sugiriendo la importancia del inicio del tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad.

<p>“Mortality in the 4-Year Trial of Tiotropium (UPLIFT) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease”</p>	<p>2009, Celli et al.</p>	<p>- Análisis de la supervivencia y de las diferencias entre la mortalidad durante el tratamiento y durante seguimiento de los pacientes.</p> <p>- Se observaron diferencias significativas al final del tratamiento pero no a los 30 días a partir de la fecha de fin.</p>	<p>- La conclusión de este estudio fue que el tratamiento con tiotropio más de 4 años se asoció con una disminución de la mortalidad, sobre todo cardiológica y respiratoria.</p>
---	---------------------------	---	---

Tabla 1. Cuadro estudios bibliográficos UPLIFT

Bibliografía:

- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, López-Campos JL, Riesco JA, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J, Soler-Cataluña JJ. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2022 Jan;58(1):69-81. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33840553.
- Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Apr 1;207(7):819-837. doi: 10.1164/rccm.202301-0106PP. PMID: 36856433; PMCID: PMC10111975.
- Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Casas A, Tokumoto A, Torres Duque CA, Ramírez-Venegas A, García G, Camelier A, Bergna M, Cohen M, Sanchez-Angarita E, Guzmán S, Czischke K, Barros M, Rey A. Incorporating New Evidence on Inhaled Medications in COPD. *The Latin American Chest Association (ALAT) 2019. Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020 Feb;56(2):106-113. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2019.09.023. Epub 2019 Nov 22. Erratum in: *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020 Oct;56(10):687. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.002. PMID: 31767208.
- Alcázar Navarrete B, Casanova C, Miravittles M, de Lucas P, Riesco JA, Rodríguez González-Moro JM. Documento de consenso. Uso adecuado de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:193-8.
- Tashkin D, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT trial). *Rev Port Pneumol.* 2009 Jan-Feb;15(1):137-40. English, Portuguese. doi: 10.1016/S0873-2159(15)30121-5. PMID: 25965528.
- Soler-Cataluña JJ, García MA. Impacto de los estudios de eficacia y mortalidad (TORCH y UPLIFT) en el tratamiento broncodilatador de la EPOC [Impact of efficacy and mortality studies (TORCH and UPLIFT) in bronchodilator treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl 5:14-20. Spanish. doi: 10.1016/S0300-2896(09)72950-3. PMID: 20116757.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 3;374(9696):1171-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19716598.
- Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1 \geq 60% participating in the UPLIFT® trial. *COPD.* 2012 Jun;9(3):289-96. doi: 10.3109/15412555.2012.656211. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22432932.
- Morice AH, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin D, Decramer M. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir Med.* 2010 Nov;104(11):1659-67. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.016. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20724131.
- Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J.* 2010 Feb;35(2):287-94. doi: 10.1183/09031936.00082909. Epub 2009 Aug 28. Erratum in: *Eur Respir J.* 2010 May;35(5):1195. PMID: 19717481.
- Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir Med.* 2010 Oct;104(10):1495-504. doi: 10.1016/j.rmed.2010.03.033. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20418083.
- Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, Decramer M; Uplift Investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):65-73. doi: 10.1183/09031936.00127809. Epub 2010 Feb 25. PMID: 20185426.
- Tashkin DP, Li N, Kleerup EC, Halpin D, Celli B, Decramer M, Elashoff R. Acute bronchodilator responses decline progressively over 4 years in patients with moderate to very severe COPD. *Respir Res.* 2014 Aug 31;15(1):102. doi: 10.1186/s12931-014-0102-5. PMID: 25175805; PMCID: PMC4244051.
- Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung.* 2011 Aug;189(4):261-

8. doi: 10.1007/s00408-011-9301-8. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21678045; PMCID: PMC3140935.
15. Decramer M, Molenberghs G, Liu D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Premature discontinuation during the UPLIFT study. *Respir Med.* 2011 Oct;105(10):1523-30. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.002. Epub 2011 May 6. PMID: 21530213.
 16. Celli BR, Decramer M, Lystig T, Kesten S, Tashkin DP. Longitudinal inspiratory capacity changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2012 Aug 6;13(1):66. doi: 10.1186/1465-9921-13-66. PMID: 22866681; PMCID: PMC3443002.
 17. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 15;180(10):948-55. doi: 10.1164/rccm.200906-0876OC. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729663.
 18. Tashkin DP, Li N, Halpin D, Kleerup E, Decramer M, Celli B, Elashoff R. Annual rates of change in pre- vs. post-bronchodilator FEV1 and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD. *Respir Med.* 2013 Dec;107(12):1904-11. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.001. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23972968; PMCID: PMC4284059.
 19. Anzueto A, Niewoehner DE, Leimer I, Rühmkorf F, Celli BR, Decramer M, Tashkin DP. A post hoc pooled analysis of exacerbations among US participants in randomized controlled trials of tiotropium. *Respir Med.* 2013 Dec;107(12):1912-22. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.020. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23969305.
 20. Janssens W, Liu Y, Liu D, Kesten S, Tashkin DP, Celli BR, Decramer M. Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT®). *Respir Med.* 2013 Sep;107(9):1409-16. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.015. Epub 2013 May 25. PMID: 23714653.
 21. Tashkin DP, Li N, Kleerup EC, Halpin D, Celli B, Decramer M, Elashoff R. Acute bronchodilator responses decline progressively over 4 years in patients with moderate to very severe COPD. *Respir Res.* 2014 Aug 31;15(1):102. doi: 10.1186/s12931-014-0102-5. PMID: 25175805; PMCID: PMC4244051.
 22. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 15;187(4):347-65. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22878278.
 23. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Mölken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med.* 2014 Oct 18;14:163. doi: 10.1186/1471-2466-14-163. PMID: 25326750; PMCID: PMC4223746.
 24. Burgel PR, Paillasseur JL, Dusser D, Roche N, Liu D, Liu Y, Furtwaengler A, Metzdorf N, Decramer M; UPLIFT® Study Investigators. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. *Respir Res.* 2014 Jun 10;15(1):64. doi: 10.1186/1465-9921-15-64. PMID: 24913266; PMCID: PMC4061116.
 25. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2015 Jun 2;16(1):65. doi: 10.1186/s12931-015-0216-4. PMID: 26031308; PMCID: PMC4475325.
 26. Halpin DMG, Tashkin DP, Celli BR, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Effect of Tiotropium on Outcomes in Patients With COPD, Categorized Using the New GOLD Grading System: Results of the UPLIFT® Randomized Controlled Trial. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015 Jun 23;2(3):236-251. doi: 10.15326/jcopdf.2.3.2014.0142. PMID: 28848846; PMCID: PMC5556886.
 27. Celli BR, Decramer M, Liu D, Metzdorf N, Asijee GM, Tashkin DP. Defining a COPD composite safety endpoint for demonstrating efficacy in clinical trials: results from the randomized, placebo-controlled UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2016 May 4;17(1):48. doi: 10.1186/s12931-016-0361-4. PMID: 27141828; PMCID: PMC4855862.
 28. Tashkin DP, Miravittles M, Celli BR, Metzdorf N, Mueller A, Halpin DMG, Anzueto A. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2018 Oct 5;19(1):196. doi: 10.1186/s12931-018-0874-0. PMID: 30290801; PMCID: PMC6173940.
 29. Vaz Fragoso CA, Leo-Summers LS, Gill TM, McAvay GJ. Re-evaluation of the Uplift Clinical Trial Using Age-Appropriate Spirometric Criteria. *Chest.* 2020 Aug;158(2):539-549. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.070. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32278783; PMCID: PMC7417373.
 30. Rabe KF, Halpin DMG, Han MK, Miravittles M, Singh D, Grönke L, Voß F, Martinez FJ. Composite endpoints in COPD: clinically important deterioration in the UPLIFT trial. *Respir Res.* 2020 Jul 9;21(1):177. doi: 10.1186/s12931-020-01431-y. PMID: 32646424; PMCID: PMC7350568.
 31. Putha N, Anzueto AR, Calverley PMA, Celli BR, Tashkin DP, Metzdorf N, Mueller A, Wise RA. Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 Feb;19(2):204-213. doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-722OC. PMID: 34406915; PMCID: PMC8867355.
 32. Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, Koenen-Bergmann M, Joseph E, Cotton D, Disse B. The Tiotropium Safety and Performance in RespiMat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res.* 2013 Apr 2;14(1):40. doi: 10.1186/1465-9921-14-40. PMID: 23547660; PMCID: PMC3621103.

33. Ancochea Bermúdez J, Girón Moreno RM, Ruiz Cobos MA. Tiotropio: análisis crítico. Arch

Bronconeumol.2005; 41 (Supl 3):39-47.
doi: [10.1016/S0210-5705\(09\)71003-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(09)71003-9)



CASO CLÍNICO

EMPIEMA SECUNDARIO A INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM PERFRINGENS. A PROPÓSITO DE UN CASO.

SECONDARY EMPYEMA TO CLOSTRIDIUM PERFRINGENS INFECTION. ABOUT A CASE

Autores: Miguel Alonso Rodríguez, Sonia López Monzoni, Ana Cristina Rubio Bernardo, Beatriz María Daviu Cobian, Carolina Campos Pérez, Diego Morena Valles

Servicio de Neumología. Hospital Guadalajara.

Resumen:

El aislamiento microbiológico de Clostridium perfringens en líquido pleural se considera excepcional, presentando un mayor grado de posibles complicaciones. La presencia de hidroneumotórax en pruebas de imagen radiológicas supone un signo característico de esta patología. El inicio precoz de tratamiento asociado a la situación basal del paciente supone las claves del éxito en el desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: empiema, Clostridium perfringens, hidroneumotórax.

Resume:

The microbiological isolation of Clostridium perfringens in pleural fluid is considered exceptional, presenting a higher degree of possible complications. The presence of hydropneumothorax in radiological imaging tests is a characteristic sign of this pathology. The early initiation of treatment associated with the baseline situation of the patient are the keys to success in the development of the disease.

Keywords: empyema, Clostridium perfringens, hydropneumothorax

Introducción:

Los empiemas se originan por la sobreinfección, mayoritariamente bacteriana, del líquido pleural. Son raros los producidos por Clostridium perfringens, relacionándose con traumatismos, procedimientos quirúrgicos o enfermedades crónicas^{1,2}. Una buena situación basal del paciente junto al tratamiento precoz antibiótico y el correcto drenaje de la cavidad pleural, permiten tener una mayor tasa de éxito en estas infecciones³. Presentamos un caso de empiema por Clostridium perfringens en un paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón, portador de drenaje tunelizado percutáneo.

Observación clínica:

Varón de 68 años, fumador activo de 1 paquete/día con un IPA de 80 paquetes/año. Como antecedentes personales presentaba enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con limitación crónica al flujo aéreo grave y adenocarcinoma pulmonar con derrame pleural derecho crónico con características de hemotórax secundario a patología tumoral. El paciente era portador de drenaje tunelizado percutáneo permanente desde el año 2021.

Acudió a urgencias hospitalarias por aumento de disnea y fiebre, con disminución del débito de drenaje percutáneo en las últimas 48 horas refiriendo “aumento de burbujas a la hora de la extracción del líquido pleural” mediante el drenaje percutáneo.

Se decidió ingreso hospitalario, realizándose ecografía torácica donde se objetivó abundante cantidad de líquido

pleural. Se extrajeron 1020 ml de líquido hemático, enviándose muestra para bioquímica, anatomía patológica y microbiología. Los resultados de dichas muestras del líquido pleural fueron compatibles con empiema, aislándose en el cultivo de las mismas Clostridium perfringens.

Se realizó tomografía computarizada (TC) de tórax donde se objetivó hidroneumotórax (imagen 1), probablemente secundario a dicha infección por Clostridium perfringens, sin poder descartar cierto componente del mismo por manipulación del drenaje. Se decidió recambio del catéter tunelizado percutáneo e inicio de tratamiento antibiótico con meropenem.

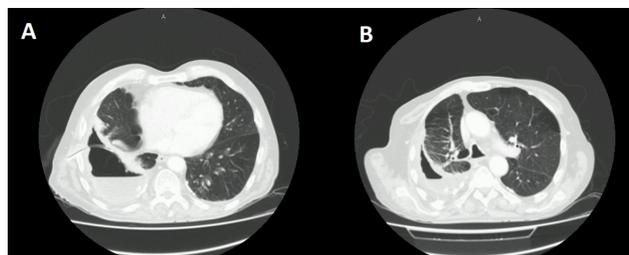


Imagen 1: TC de tórax donde se objetiva en espacio pleural derecho derrame pleural asociado a cámara de aire, concordante con hidroneumotórax. En el apartado A se llega a observar la entrada al espacio pleural del drenaje tunelizado percutáneo.

El paciente presentó mala evolución clínica durante los siguientes días, desencadenándose en el fallecimiento del mismo.

Discusión:

Las enfermedades pleuropulmonares infecciosas, entre las que destaca el empiema, tienen una etiología microbiológica fundamentalmente bacteriana. Aquellas causadas por *Clostridium perfringens* son poco frecuentes, y están en relación a varios mecanismos etiopatológicos¹. Esta bacteria, un bacilo gram positivo anaerobio, se puede encontrar en la flora oral e intestinal o colonizando la piel, principalmente en el ámbito hospitalario¹⁻².

La infección puede llegar a producirse a través de puntos de entrada cutáneos, ya sean heridas abiertas o secundarias a procedimientos invasivos quirúrgicos. También puede originarse en pacientes con enfermedades crónicas como la cirrosis, principalmente en aquellos que desarrollan hidrotórax¹⁻³. Las personas de edad avanzada tienen un riesgo aumentado para esta patología, llegando a presentar hasta un 30 % de éxitus si presentan una mala situación basal previa a la infección. La broncoaspiración también puede ser un punto de entrada de la infección en estos sujetos³. En nuestro paciente, la presencia de un adenocarcinoma pulmonar asociado a derrame pleural maligno crónico con necesidad de drenaje tunelizado percutáneo, aumentó el riesgo de infección pleuropulmonar por *Clostridium perfringens*. Postulamos que en nuestro caso, la presencia de una mala situación basal asociado a la manipulación crónica del catéter permanente pudo ser la causa etiológica de la infección, y del posterior fallecimiento.

El diagnóstico radiológico se basa en la presencia de hidroneumotórax. Dicha presencia de gas se produce por la putrefacción de los tejidos, al liberar la bacteria exoenzimas que atacan moléculas en los tejidos, tales como las fosfolipasas o proteasas⁴. La presencia de aire en el espacio pleural también puede estar relacionada en nuestro caso (imagen 1) con la presencia del catéter y la manipulación del mismo, aunque al momento del diagnóstico el

catéter presentaba una correcta inserción y funcionamiento.

Un inicio precoz de tratamiento antibiótico supone aumentar las posibilidades de éxito para este tipo de infecciones, incluso previamente al drenaje del empiema. El uso de penicilinas, clindamicina, metronidazol o carbapenémicos está indicado por su perfil de sensibilidad hacia bacterias anaeróbicas³⁻⁴. En nuestro caso, pese a que se inició precozmente meropenem, la evolución del paciente fue mala, consecutivamente con el fallecimiento del mismo.

En conclusión, el empiema por *Clostridium perfringens* es excepcional y puede llegar a presentar una alta tasa de fallecimiento en aquellos casos con patologías crónicas previas o mala calidad basal del paciente. El inicio precoz de tratamiento antibiótico ha demostrado mejorar este alto porcentaje de complicaciones.

Bibliografía:

1. Palmacci C, Antocicco M, Bonomo et al. Necrotizing pneumonia and sepsis due to *Clostridium perfringens*: a case report. *Cases Journal* 2009; 50:1015-1017.
2. Basnet S, Mir I, Mohanty E, Dhital R, Tharu B, Ram Poudel D. A Rare Case of Spontaneous Empyema by *Clostridium perfringens*. *Case Rep Infect Dis*. 2018; 8: 2018.
3. Jackson S, Gregson DB, McFadden S, Laupland KB. *Clostridium perfringens* pleuropulmonary infection and septicshock: Case report and population-based laboratory surveillance study. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35 :883-6.
4. Jungmyung D, Brecher S, Ruopp M. *Clostridium perfringens* empyema in a patient with metastatic squamous cellcarcinoma of the lung. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2018; 8(2): 104-106.



CASO CLÍNICO

CAUSA MUY INFRECUENTE DE MASAS PLEURALES EN PACIENTE CON DERRAME PLEURAL

VERY RARE CAUSE OF PLEURAL MASSES IN A PATIENT WITH PLEURAL EFFUSION

Autores: Moreno Sánchez, F¹. Sánchez Baillo, R¹. Díaz-Cordovés Menéndez, A¹. Agustín Martínez, FJ¹. Hidalgo Carvajal, R¹. Sayas Catalán, J²

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Toledo

²Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre

Resumen:

Los tumores tímicos son considerados neoplasias raras. La incidencia del carcinoma tímico constituye solamente 0,06 % de todas las neoplasias tímicas y son típicamente invasivos. Existe un pico en la sexta/séptima década de la vida y puede existir una ligera predisposición en las mujeres. Los carcinomas tímicos en el momento del diagnóstico suelen presentar estadios avanzados, lo que representa un desafío terapéutico.

A continuación, presentamos el caso de una paciente de 63 años, nunca fumadora que presenta cuadro de 3 meses de evolución de disnea progresiva, tos seca y fiebre de hasta 38°C. En radiografía de tórax se objetivó una masa parahilar y derrame pleural ipsilateral a estudio. Se realizó una biopsia de aguja gruesa guiada por ecografía pulmonar de un implante pleural con diagnóstico de carcinoma tímico.

Palabras clave: Carcinoma tímico, mediastino, derrame pleural, biopsia pleural.

Resume:

Thymic tumors are considered rare neoplasms. The incidence of thymic carcinoma constitutes only 0.06% of all thymic neoplasms and is typically invasive. There is a peak in the sixth/seventh decade of life and there may be a slight predisposition in women. Thymic carcinomas at diagnosis usually present advanced stages, which represents a therapeutic challenge.

Below, we present the case of a 63-year-old patient, never a smoker, who presented a 3-month history of progressive dyspnea, dry cough, and fever up to 38°C. The chest X-ray revealed a parahilar mass and ipsilateral pleural effusion under study. A core needle biopsy guided by lung ultrasound of a pleural implant was performed with a diagnosis of thymic carcinoma.

Keywords: Thymic carcinoma, mediastinum, pleural effusion, pleural biopsy.

Introducción:

Los tumores epiteliales tímicos (TET) representan un grupo heterogéneo de neoplasias malignas raras que incluyen timomas y carcinomas tímicos. En la Unión Europea, la incidencia anual global de TET es 0,18 por 100.000 (Timoma: 0,14/100.000 y Carcinoma tímico: 0,01/100.000)¹. Afecta fundamentalmente a adultos en séptima década de vida, con predominio ligero en mujeres^{1,2}.

Los carcinomas tímicos son más agresivos que los timomas². La mayoría de los pacientes presentan tos, dolor torácico, parálisis del nervio frénico o síndrome de la vena cava superior, sin embargo, no suele asociarse con síndromes paraneoplásicos². Las metástasis extratorácicas se observan en menos del 7% por ciento de los pacientes en la presentación³.

La evaluación inicial de un paciente con una masa en el mediastino anterior debe incluir imágenes torácicas mediante TAC o RMN^{2,3}. Los carcinomas suelen ser masas grandes, firmes e infiltrantes. A menudo

contienen áreas necróticas, quísticas o calcificadas y el contorno del tumor suele ser irregular³. Las exploraciones PET suelen ser negativas en los timomas más bien diferenciados, pero son muy positivas en los carcinomas tímicos^{3,4}.

Observación clínica:

Mujer de 63 años que acude al servicio de urgencias con los siguientes antecedentes personales: No alergias medicamentosas conocidas. Nunca fumadora. No otros hábitos tóxicos. No factores de riesgo cardiovascular. Diagnosticada de asma bronquial con sensibilización a pólenes y gramíneas. Síndrome de ansiedad en seguimiento por Psiquiatría. Profesión: ama de casa. Padre fallecido por cardiopatía isquémica. Tratamiento farmacológico activo: Symbicort 160/4.5 1 inh/día, bromazepam 1.5mg/12h, salbutamol y ebastel si precisa.

La paciente refiere un cuadro de 2-3 meses de evolución de disnea progresiva con el ejercicio hasta hacerse de mínimos esfuerzos, acompañado de tos sin

expectoración. Concomitantemente, refiere en los últimos 3 días fiebre de hasta 38°C, sin diaforesis ni escalofríos. Además, en los últimos 5 días comenta cuadro de aumento de deposiciones, blandas, sin productos patológicos auto-limitado. No dolor torácico, no palpitations, no hemoptisis, no hiporexia, no astenia ni síndrome constitucional. No pérdida de peso, no alteraciones cutáneas, no otra sintomatología asociada. No ha realizado tratamiento en domicilio.

A la exploración física paciente con muy buen estado general, eupneica en reposo sin trabajo respiratorio, afebril. TA 112/76; FC: 82 lpm; SPO2 basal 98%. Cabeza y cuello: no se palpa adenopatías. AC: rítmica sin soplos audibles. AP: Abolición de MV en base izquierda. Abdomen blando, depresible, no doloroso y sin palpación de masas ni megalias. MMII: no edemas ni signos de TVP. No lesiones cutáneas. Exploración neurológica dentro de la normalidad.

Como pruebas complementarias se realiza analítica completa con aumento de PCR (20.47 mg/d). Resto anodino. Se realiza radiografía de tórax PA y lateral objetivándose elevación de cúpula diafragmática izquierda y masa parahilar izquierda. Ante los hallazgos, se decide ingreso en Servicio de Neumología para ampliar estudio.

Se amplió estudio con TAC toracoabdominopélvico que informa de la presencia de una masa mediastínica anterior izquierda (8 x 10 x 10 cm), con varias masas pleurales en hemitórax izquierdo (las mayores de 8,5 x 4 cm en pleura diafragmática). Se acompaña de abundante derrame pleural, atelectasia probablemente pasiva del LII y de la llingula con permeabilidad bronquial. Existen adenopatías de tamaño patológico en el espacio supraclavicular izquierdo y paratraqueal superior derecho. Abdomen y pelvis sin hallazgos patológicos,

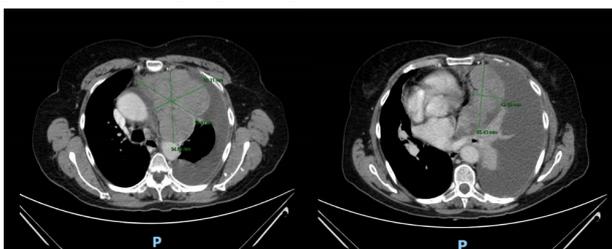


Figura 1. TAC torácico objetivándose masa mediastínica anterior izquierda (8 x 10 x 10 cm) con varias masas pleurales en hemitórax izquierdo (las mayores de 8,5 x 4 cm en pleura diafragmática). Se acompaña de abundante derrame pleural.

Ante los hallazgos descritos, se realizó ecografía torácica, toracocentesis diagnóstica y evacuadora (con extracción de 700cc de líquido macroscópicamente serohemático). Los resultados del líquido pleural fueron compatibles con un exudado mononuclear. Respecto a los marcadores tumorales en líquido pleural, fue positivo para CEA con valores de 582ng/ml. Se realizó biopsia pleural a ciegas que fue negativa.

Ante la ausencia de diagnóstico definitivo, se realizó nueva biopsia de implante pleural (con aguja BARD 18G) guiada por ecografía torácica por el propio servicio de neumología, sobre uno de los implantes pleurales en base izquierda, con obtención de dos cilindros macroscópicamente representativos. Estudiado por el

servicio de Anatomía Patológica, el resultado fue de “tumor epitelial con rasgos inmunohistoquímicos compatibles con origen tímico”.

Se realizó fibrobroncoscopia, objetivándose mucosa normal y permeable en segmentarios y subsegmentarios explorados. Se recogió muestra para BAS con resultado negativo para células malignas y microbiología.

Se realizaron pruebas de función respiratoria con espirometría y difusión dentro de la normalidad.

Se realizó PET-TAC mostrando una masa sólida e hipermetabólica en territorio mediastínico prevascular superior izquierdo que parece contactar con pericardio. Además, se aprecian varias masas pleurales metabólicamente patológicas (en pleura costal, pleura mediastínica y diafragmática izquierda). Se visualiza conglomerado adenopático paratraqueal derecho y adenopatía supraclavicular izquierda con actividad metabólica patológica. En parénquima hepático se observan 2 LOES hipodensas sin incremento de actividad metabólica en relación con etiología benigna.

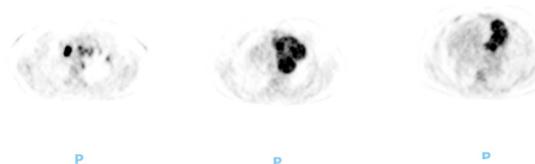


Figura 2. PET-TAC mostrando de izquierda a derecha conglomerado adenopático paratraqueal derecho, masa sólida e hipermetabólica en territorio mediastínico prevascular superior izquierdo que parece contactar con pericardio y masa pleural metabólicamente patológica en pleura diafragmática izquierda

La biopsia del implante pleural mostró zonas de necrosis y atipia. La inmunohistoquímica incluyó positividad para citoqueratina 5/6, CD5 y CD117+. PDL-1 negativo. El acompañante linfocitario masivo corresponde a infiltrado inflamatorio linfocitario T (CD3 positivo), compatible con carcinoma tímico de células escamosas.

La paciente se derivó a servicio de Oncología médica con diagnóstico de carcinoma tímico estadio IV (extensa afectación pleural y adenopatía supraclavicular izquierda), por lo que, recibió tratamiento con quimioterapia (Carboplatino y paclitaxel). En la actualidad, se encuentra en 3ª línea de tratamiento con quimioterapia.

Discusión:

Los tumores tímicos son considerados neoplasias raras. Es infrecuente en niños y adultos jóvenes, aumentando la frecuencia con la edad, existiendo un pico en la sexta/séptima década de la vida¹. Puede existir una ligera predisposición en las mujeres. Se desconoce cuál es la causa de estos tumores y si existe predisposición genética a padecerlos, habiéndose relacionado con irradiación previa e infecciones por el virus de Epstein-Barr^{1,2}.

Dentro del diagnóstico diferencial que se tiene que hacer ante una masa en mediastino anterior se encuentran timoma (carcinoma tímico), teratoma/tumor de células germinales, linfoma (terrible) y tejido tiroideo³.

Los carcinomas tímicos suelen ser masas grandes, firmes e infiltrantes, con áreas frecuentes de cambios quísticos y necrosis³. Esta característica de crecimiento e infiltración de estructuras vecinas condiciona que los pacientes manifiesten disnea, tos, dolor torácico y en ocasiones síndrome de la vena cava superior o la parálisis del nervio frénico^{3,4}.

El diagnóstico de carcinoma tímico es anatómico-patológico, se requiere tomar biopsia con aguja gruesa (para pacientes que no se consideran susceptibles de resección completa) o resección quirúrgica (para pacientes que sean candidatos de resección completa) y posteriormente realizar las pruebas histopatológicas, inmunohistoquímicas y genéticas correspondientes^{4,5}.

Los carcinomas tímicos son citológicamente malignos y pueden manifestar cambios quísticos⁴. Se suelen encontrar una cierta cantidad de necrosis, atipia y mitosis. A menudo se observa un patrón de crecimiento infiltrativo asociado con estroma desmoplásico, sin evidencia de linfocitos T inmaduros^{3,4}. Los carcinomas tímicos muestran una gran variedad de subtipos histológicos, siendo el más común, carcinoma tímico de células escamosas⁴.

En el análisis inmunohistoquímico los carcinomas tímicos incluyen la expresión del grupo de diferenciación CD5 y CD117 (podría ser útil para distinguir el carcinoma tímico del timoma) ya que estos marcadores rara vez se expresan en los timomas^{3,4}. El 20% de los carcinomas tímicos no presenta expresión de CD117 y CD5⁴.

El sistema de estadificación recomendado en la actualidad para el carcinoma tímico y timoma, es el TNM 8.^a edición propuesta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)^{4,5}. También se han utilizado otros sistemas de estadificación para estadificar los carcinomas tímicos, por ejemplo, el sistema de estadificación de Masaoka - Koga, que se ha utilizado en muchos estudios y sigue utilizándose ampliamente⁴.

Respecto al manejo terapéutico, va haber claras diferencias de si la enfermedad es resecable o no⁵.

Si fuera resecable (aquellos con tumores completamente encapsulados o aquellos con tumores que invaden estructuras fácilmente resecables, como la pleura

mediastínica, el pericardio o el pulmón adyacente) el tratamiento va a ser la cirugía^{5,6}.

Por el contrario, si la enfermedad fuera irresecable (pacientes que presentan metástasis pleurales y/o pericárdicas, afectación cardiaca o metástasis a distancia) el tratamiento de elección va a ser la terapia sistémica (QT) o local (RT)^{5,6}.

Los carcinomas tímicos son muy agresivos, a menudo se encuentran en un estadio avanzado en el momento del diagnóstico y se asocian con un peor pronóstico⁶. Presentan supervivencias globales de entre el 30% y el 40%⁶.

Bibliografía:

1. SEOM-GECP-GETTHI Clinical Guidelines for the treatment of patients with thymic epithelial tumours (2021)
2. Marx A, Chan JKC, Coindre J-M, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1383–95.
3. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1022–39.
4. De Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M et al. Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer* 2008; 44: 123–130.
5. Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Marx A. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: Travis WB (ed), World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press 2004; p. 146.
6. Wilkins KB, Sheikh E, Green R, et al. Predictores clínicos y patológicos de supervivencia en pacientes con timoma. *Ann Surg* 1999; 230:562.
7. Safieddine N, Liu G, Cuningham K, et al. Factores pronósticos de curación, recurrencia y supervivencia a largo plazo después de la resección quirúrgica del timoma. *J Thorac Oncol* 2014; 9:1018.



CASO CLÍNICO

SECUELAS PULMONARES COVID-19, REPORTE DE UN CASO NO DESCRITO EN LA LITERATURA

PULMONARY SEQUELAE OF COVID-19, REPORT OF A CASE NOT DESCRIBED IN THE LITERATURE

Autores: María del Camino Rodríguez Calvo, Jesús García Serrano, Luis Muñoz Olmo, Ildefonso Hidalgo Hurtado, César Madrid López, Cristina Osuna Otal

Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz

Resumen:

A consecuencia de la alta tasa de incidencia de infección COVID-19, recientemente se comienzan a describir en la literatura numerosas secuelas clínicas derivadas de la misma. En su conjunto se engloban dentro del concepto PACS (*secuelas postagudas de COVID-19*), definido por primera vez en 2020 como: “*signos y síntomas que aparecen durante o después de la infección COVID-19, que continúan tras un periodo mayor de 12 semanas y que no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo*”. Los hallazgos en TC de tórax en estos pacientes pueden, en muchos casos, justificar su sintomatología y derivar una mejora en su tratamiento y pronóstico.

Existen múltiples patrones radiológicos descritos en la literatura, siendo los infiltrados en vidrio deslustrado y los cambios fibróticos los hallazgos más frecuentes. Este artículo presenta un caso de un paciente con PACS y nódulos con “signo del halo”, secuela radiológica COVID-19 que no ha sido publicada hasta el momento.

Palabras clave: COVID-19, PACS, secuelas radiológicas, TAC tórax, Opacidades pseudonodulares, Signo del halo.

Resume:

As a result of the high incidence rate of COVID -19 infection, numerous clinical sequelae derived from it have recently begun to be described in the literature. As a whole, they are included within the PACS concept (post-acute sequelae of COVID-19), defined for the first time in 2020 as: “*signs and symptoms that appear during or after the COVID-19 infection, which continue after a period of more than 12 weeks and that cannot be explained by an alternative diagnosis*”. The chest CT findings in these patients can, in many cases, justify their symptoms and lead to an improvement in their treatment and prognosis. There are multiple radiological patterns described in the literature, with ground glass infiltrates and fibrotic changes being the most frequent findings. This article presents a case of a patient with PACS and nodules with "halo sign", a radiological sequel of COVID-19 that has not been published to date.

Keywords: COVID-19, PACS, radiological sequelae, CT chest, Pseudonodular opacities, Halo sign.

Introducción:

Tras la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV2, se ha reconocido que numerosos pacientes recuperados de la infección COVID-19 presentan sintomatología persistente tras el proceso agudo. En 2020 se acuña el término “*long COVID*” o “*postCOVID syndrome*” definido como: “*signos y síntomas que aparecen durante o después de la infección COVID-19, que continúan tras un periodo mayor de 12 semanas y que no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo*”. En publicaciones recientes a este síndrome se le conoce con el acrónimo PACS (*secuelas postagudas de COVID-19*)(1).

Se han identificado algunos factores de riesgo para presentar estas secuelas clínicas, tales como la edad avanzada, el índice de masa corporal, el sexo femenino, y la severidad de los síntomas durante la infección aguda(2,3).

La etiología de esta sintomatología es actualmente indeterminada, aunque se ha visto que el daño pulmonar por síndrome de distrés respiratorio del adulto derivado del

daño alveolar agudo, la ventilación mecánica, su duración y el daño pulmonar directo del virus pueden influir en su aparición(3).

Se ha publicado la relación de PACS con hallazgos patológicos en radiografía y en TC de tórax(4). Su conocimiento y la realización de TC en estos paciente, pueden llevar a diagnósticos más precoces, con esperable mejoría en el tratamiento y pronóstico(3).

Observación clínica:

Se reporta el caso de un paciente varón de 69 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con Losartan. Exfumador desde hace 20 años, con un índice de consumo acumulado de tabaco de 30 paquetes-año. Bebedor de un litro de cerveza diaria. No refiere ni constan en su historia clínica intervenciones quirúrgicas ni alergias conocidas.

Infección COVID-19 en mayo de 2022 con clínica leve, consistente en fiebre y tos, no requirió ingreso ni pruebas de imagen.

En octubre de 2022 (cinco meses más tarde) se le remite desde atención primaria a consulta de Neumología por carraspeo faríngeo y tos seca persistente. La exploración no muestra anomalías y la saturación basal de O₂ es del 99%. En la radiografía de tórax no se objetivan anomalías.

La espirometría muestra un patrón ventilatorio normal con difusión de monóxido de carbono de 70,6%. Se consulta a Otorrinolaringología que realiza laringoscopia sin hallazgos. Se pauta tratamiento con Relvar (furoato de fluticasona/vilanterol inhalado).

En el seguimiento en consulta (un mes más tarde) la clínica persiste, aunque ha mejorado discretamente después del tratamiento. Se solicita TC de tórax.

En enero de 2023 (ocho meses tras la infección) se realiza en nuestro servicio TC de tórax. Se obtienen cortes sin contraste en inspiración y espiración. La serie en espiración permite descartar focos de atrapamiento aéreo, hallazgo frecuente en pacientes con PACS(2,3).

Se identifican, como hallazgo principal, varios nódulos con “signo del halo”, es decir rodeados de área de tenue aumento de atenuación del parénquima en “vidrio deslustrado”. Se localizan en segmentos lateral y posterior del lóbulo inferior derecho, el primero con unas dimensiones de 1,7 x 1,3 cm (APxTR) y el segundo de 2,1 x 1,1 cm (ApxTR) y en segmento superior de lóbulo inferior derecho de 4 mm. En el estudio en espiración no se visualizan áreas de atrapamiento aéreo (figura 1). Se recomienda solicitud de PET-TC para valorar la etiología de los nódulos y se comenta en comité médico (Neumología-Radiología).

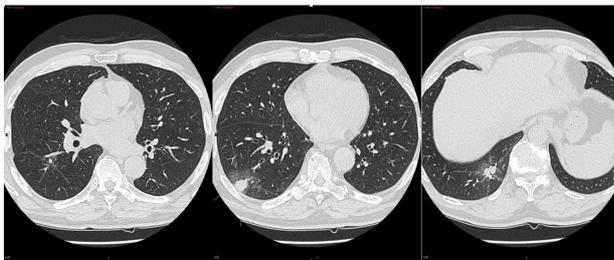


Figura 1. Nódulos pulmonares que asocian opacidades en “vidrio deslustrado” en su periferia y conforman el “signo del halo”, localizados en los segmentos apical del lóbulo superior derecho, y lateral y posterior del lóbulo inferior derecho (flechas blancas)

Ante estos resultados se vuelve a revisar al paciente en consulta de Neumología. Refiere mejoría de la tos tras el tratamiento con Relvar, sin ningún otro dato en la anamnesis. No existe un cuadro constitucional ni síntomas de proceso inflamatorio. A la exploración resaltan crepitanes en la base pulmonar derecha.

Se solicita PET-TC que se realiza un mes más tarde. Muestra una distribución adecuada del radiotrazador sin claras lesiones parenquimatosas pulmonares metabólicas de tamaño significativo. Al revisar los cortes anatómicos del PET, no son visibles las lesiones nodulares descritas en el estudio previo. Se decide realizar TC de tórax de control a los 6 meses.

Discusión:

Los síntomas más frecuentemente reportados en el contexto de PACS hasta el momento han sido anosmia/hipoosmia, tos y disnea(3).

Los patrones radiológicos observados con mayor frecuencia han sido los cambios fibróticos y las opacidades en vidrio deslustrado(2,3).

Los cambios fibróticos se han identificado como bandas parenquimatosas y subpleurales, engrosamiento de los septos interlobulillares y bronquiectasias por tracción, sin otros signos evidentes de fibrosis tales como panal de abeja o pérdida de volumen(3). Es importante tener en cuenta que estos cambios no son sugestivos, como en otros procesos, de una fibrosis irreversible, sino que pueden reflejar cambios inflamatorios intersticiales transitorios.

Los infiltrados en vidrio deslustrado se visualizan como opacidades de márgenes mal definidos, de alta atenuación, que dejan ver los vasos pulmonares a través de estas, y se suelen apreciar en las localizaciones donde previamente existieron infiltrados neumónicos.

El enfisema o los quistes y el “patrón en mosaico” en relación con atrapamiento aéreo secundario a bronquiolitis constrictiva o asociado a alteraciones de la perfusión, secundario al tromboembolismo crónico que pueden sufrir estos pacientes, son otros hallazgos que se han relacionado con PACS(3).

Se han reportado incluso casos de neumonía organizada que podría ser secundarios a alteraciones vasculares, con “signo del atolón o del halo invertido” (lesiones nodulares con zona central de atenuación en vidrio deslustrado y mayor densidad periférica)(3,5).

En el caso clínico expuesto, se presenta a un paciente con sintomatología residual postCOVID-19, con tos persistente. En TC de tórax se observan nódulos con márgenes mal definidos y “signo del halo”, hallazgo que no se han reportado hasta el momento en relación con las secuelas postCOVID-19 (figura 1).

A pesar de los antecedentes de alta carga tabáquica, el paciente no presentaba síndrome constitucional ni se observan adenopatías ni otras alteraciones sospechosas asociadas en TC. No obstante, la presencia de estas imágenes obliga a descartar la posibilidad neoplásica primaria o metastásica. Esta posibilidad prácticamente se descarta tras el estudio PET-TC porque no existe actividad metabólica y los nódulos han desaparecido prácticamente en su totalidad en los cortes anatómicos, visualizándose únicamente dos pequeños nódulos residuales de aproximadamente 6 mm en los segmentos lateral y posterior del lóbulo inferior derecho, en las localizaciones donde se identificaban nódulos de mayores dimensiones (figura 2). Además, la sintomatología y los hallazgos radiológicos, prácticamente se han resuelto tras un tratamiento basado en corticosteroides, tratamiento que hasta el momento ha resultado útil para paliar algunas secuelas postCOVID tales como la bronquiolitis constrictiva(6), como ya se ha comprobado en algunos casos de nuestro servicio.



Figura 2. Resolución prácticamente total de los nódulos con “signo del halo” visualizados en el estudio inicial de TC de tórax. Se identifican algunos pequeños nódulos residuales en el segmento lateral y posterior del lóbulo inferior derecho (flechas blancas). Estas lesiones residuales, no se muestran hipermetabólicas en el estudio de PET

Se ha visto, que en estudios PET-TC de pacientes oncológicos durante una infección COVID-19, aparecían infiltrados hipermetabólicos coincidentes con las opacidades relacionadas con neumonía COVID-19(7). No hay publicaciones que valoren el comportamiento en PET-TC de las lesiones encontradas en pulmón en pacientes con PACS.

Esta información en su conjunto, hace sospechar que se pueden relacionar estos hallazgos en TC de tórax con las secuelas clínicas referidas por el paciente en relación con la infección COVID -19 pasada. Por tanto, las lesiones nodulares en parénquima con “signo del halo” pueden suponer una forma de presentación radiológica de los pacientes con PACS que no ha sido descrita hasta ahora. En cualquier caso, sería necesario un mayor reporte de casos para confirmar esta posibilidad.

Bibliografía:

- Alghamdi F, Owen R, Ashton REM, Obotiba AD, Meertens RM, Hyde E, Faghy MA, Knapp KM, Rogers P, Strain WD. Post-acute COVID syndrome (long COVID): What should radiographers know and the potential impact for imaging services. *Radiography (Lond)*. 2022 Oct;28 Suppl 1:S93-S99. doi: 10.1016/j.radi.2022.08.009. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36109264; PMCID: PMC9468096.
- Pan F, Yang L, Liang B, Ye T, Li L, Li L, Liu D, Wang J, Hesketh RL, Zheng C. Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID -19. *Radiology*. 2022 Mar;302(3):709-719. doi: 10.1148/radiol.2021211199. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34609153; PMCID: PMC8515211.
- Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. *Radiology*. 2021 Nov;301(2):E383-E395. doi:10.1148/radiol.2021211396. Epub 2021 Aug 1.
- Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A, Martín-Pinacho JJ, Rigual-Bobillo JA, Jaureguizar-Oriol A, Gorospe-Sarasúa L. Manejo y seguimiento radiológico del paciente post-COVID-19 [Radiological management and follow-up of post-COVID-19 patients]. *Radiología*. 2021 May-Jun;63(3):258-269.
- Vanrell AJ, Peralta J, Saenz A, Casco, E. Signo del atolón o signo del halo invertido en covid-19: a propósito de un caso. *Rev. Asoc. Méd. Argent*, 2020. 133(2):29-33.
- Epler GR. Diagnosis and treatment of constrictive bronchiolitis. *F1000 Med Rep*. 2010 Apr 27;2:32. doi: 10.3410/M2-32. PMID: 20948853; PMCID: PMC2948389.
- Martí A, Morón S, González E, Rojas J. Incidental findings of COVID-19 in F18-FDG PET/CT from asymptomatic patients with cancer in two healthcare institutions in Bogotá, Colombia. *Biomedica*. 2020 Oct 30;40(Supl. 2):27-33.



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>