



# Revista de PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Vol. 26 • N.º 1 • Enero-Marzo 2023

ISSN: 1576-9895  
e-ISSN: 2173-920X

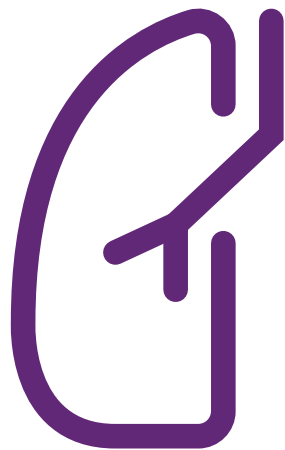
[www.revistadepatologiarespiratoria.org](http://www.revistadepatologiarespiratoria.org)

Indexada en / *Indexed in*: IME, IBECS, Scopus y Bibliovigilance

Órgano oficial de:



**PERMANER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



# Revista de PATOLOGÍA RESPIRATORIA



ISSN: 1576-9895  
e-ISSN: 2173-920X

Indexada en / Indexed in:  
IME, IBECS, Scopus y  
Bibliovigilance

Vol. 26 • N.º 1 • Enero-Marzo 2023

www.revistadepatologiarespiratoria.org

## COMITÉ EDITORIAL

### Junta Directiva de Neumomadrid

#### Presidente

Francisco Javier García Pérez

#### Vicepresidente Neumólogo

Felipe Villar Álvarez

#### Vicepresidente Cirujano Torácico

José Luis García Fernández

#### Secretaría

María Celeste Marcos

#### Tesorería

Cristina López Riobobos

#### Vocal Congresos

M<sup>a</sup> Belén López Muñiz Ballesteros

#### Vocal Comité Científico

María Soledad Alonso Viteri

#### Vocal Grupos De Trabajo

Tamara Alonso Pérez

#### Vocal Pediatría

Francisca Romero Andujar

#### Vocal M.I.R.

Laura Núñez García

#### Expresidenta En Ejercicio

M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Nieto

### Comité Editorial

#### Editor Jefe

Daniel López Padilla

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

#### Editores Asociados

Elena García Castillo

Hospital Universitario de la Princesa en Madrid, Madrid, España

Beatriz Morales Chacón

Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Madrid, España

Raúl Moreno Zabaleta

Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Pilar Resano Barrio

Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Leonardo Saldaña Pérez

Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Ester Zamarrón De Lucas

Hospital Universitario La Paz en Madrid, España

Régulo Ávila Martínez

Hospital Central de la Defensa de Madrid, Madrid, España

Paola Benedetti

Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Madrid, España

Layla Diab Cáceres

Hospital Universitario 12 de Octubre en Madrid, Madrid, España

### Comité Asesor

José Luis Álvarez-Sala Walther

Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Madrid, España

Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Julio Ancochea Bermúdez

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Aurelio Arnedillo Muñoz

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Javier Aspa Marco

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Esther Barreiro Portela

Hospital del Mar-IMIM, Parque de Salud Mar, Barcelona, España

Francisco García Río

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Raúl Godoy Mayoral

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

José Luis Izquierdo Alonso

Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Germán Peces-Barba Romero

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Luis Puente Maestú

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Yat Wah Pun Tam

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

María Ángels Ruiz Cobos

Hospital Universitario del Henares, Coslada, España

Andrés Varela de Ugarte

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España

Carlos Villasante Fernández Montés

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Victoria Villena Garrido

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Aurelio Wangüemert Pérez

Hospital San Juan de Dios, Tenerife, España

### Consejo Editorial Internacional

Peter J. Barnes

Hospital Royal Brompton, Londres, Reino Unido

Jean Deslauriers

Hospital Laval, Sainte-Foy, Quebec, Canadá

Karl Fagerström

Smokers Information Center, Helsingborg, Suecia

Stephen Holgate

Universidad de Manchester, Southhampton, Reino Unido

Manel Jordana

Instituto de Investigación de Inmunología, Universidad de McMaster, Hamilton, Canadá

David S. Wilson

Hospital Columbus, Indiana, EE. UU.

Roger Yusen

Hospital Barnes-Jewish, St Louis, EE. UU.

Antonio Anzueto

South Texan Veterans Health Care System, San Antonio, Texas, EE. UU.

Paolo Navalesi

Universidad de Padova, Padova, Italia

Joao Carlos Winck

Universidad de Oporto, Oporto, Portugal

Harikishan Gonungutla

Yashoda Hospital, Secunderabad, India

David Gozal

MU Women's and Children's Hospital, Columbia, USA

Guillermo Montes

Hospital Ángeles de Morelia y Corporativo NeumoZone, Michoacán, México

Gustavo Enrique Zabert

ALAT, Neuquén, Argentina

Jesús González Bermejo

Grupo Hospitalario Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Universidad de la Sorbona, París, Francia

### Secretaría Técnica de Neumomadrid

Sonsoles Hernández Ayuso

Madrid, España

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.RPR.permanyer.com>



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

**Permanyer**

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permayer@permayer.com



www.permanyer.com

ISSN: 1576-9895  
e-ISSN: 2173-920X  
Ref.: 7133AB221

#### Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

*Revista de Patología Respiratoria* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons*  
CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer.

## Asociación de apnea obstructiva del sueño y cáncer. Un nuevo modelo para el enfoque de la comorbilidad

### **Association between obstructive sleep apnea and cancer. A new model to the comorbidity approach**

Francisco García-Río<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES); <sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España

A partir de los clásicos estudios realizados en modelos animales que mostraron la capacidad de la hipoxia para potenciar el crecimiento de células tumorales y el desarrollo de metástasis, durante la última década se han generado sucesivas evidencias que apoyan la existencia de una asociación entre la apnea obstructiva del sueño (AOS) y el cáncer. Tanto estudios epidemiológicos como cohortes clínicas de pacientes con AOS han demostrado que la apnea del sueño se asocia a una mayor incidencia, agresividad y mortalidad por cáncer<sup>1</sup>. Esta asociación, confirmada por varios metaanálisis<sup>2</sup>, se refiere tanto a cáncer de cualquier origen como, de forma más específica, a una pléyade de neoplasias de diversas localizaciones. De todos los tipos de tumores, destaca en particular el melanoma, que ha sido ampliamente evaluado por el Grupo Español de Sueño. En una numerosa cohorte de pacientes con melanoma se ha demostrado que aquellos que presentaban mayores índices de apneas-hipopneas y de desaturación sufrían una mayor agresividad e invasividad del melanoma<sup>3</sup>.

Ante la indudable fortaleza de las evidencias generadas, cabe preguntarse cómo abordar la contribución de la AOS a la evolución del cáncer. Mientras en otros ámbitos de la comorbilidad de los trastornos del sueño se ha optado por analizar directamente el impacto de la supresión de las apneas-hipopneas sobre la regresión o el control de dichos trastornos, desde un principio resultaba obvio que no era la aproximación más

adecuada para los pacientes oncológicos. Teniendo en cuenta la patogenia del cáncer, la letalidad de muchos tumores y los resultados obtenidos con las distintas opciones terapéuticas, resultaba complejo plantear un análisis genérico del efecto del tratamiento de la AOS en estos enfermos. Por dicho motivo, la mayoría de los esfuerzos se han centrado en conocer las bases biológicas de la asociación entre AOS y cáncer como paso previo necesario para el planteamiento de cualquier intervención.

Sin lugar a duda, la obesidad resulta un factor de confusión importante en la relación entre la AOS y el cáncer, puesto que resulta conocido que el acúmulo de tejido adiposo contribuye a la carcinogénesis de diferentes estirpes tumorales<sup>4</sup>. En cualquier caso, como la asociación entre las apneas-hipopneas y el cáncer se mantiene después de corregirla por los índices de composición corporal<sup>1-4</sup>, resulta obvio que no puede atribuirse exclusivamente a una mayor prevalencia de obesidad entre los pacientes apneicos.

Centrándonos en las posibles vías patogénicas, inicialmente se propuso que la AOS podría afectar al mecanismo de inmunovigilancia, favoreciendo el fenómeno de escape de células tumorales, lo que justificaría la mayor incidencia y agresividad de muchos tumores. La repercusión de la AOS sobre el sistema inmunitario afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa. Con respecto a la primera, datos procedentes de

#### Correspondencia:

Francisco García-Río  
E-mail: fgr01m@gmail.com

Fecha de recepción: 16-01-2023

Fecha de aceptación: 30-01-2023

DOI: 10.24875/RPR.M23000009

Disponible en internet: 03-03-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(1):1-3

[www.revistadepatologiarrespiratoria.org](http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org)

1576-9895 / © 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

modelos animales mostraron que la hipoxia intermitente favorece la diferenciación de macrófagos hacia un fenotipo TAM (*tumor associated macrophages*), que resulta más tolerante a las células tumorales<sup>5</sup>. Poco después se comprobó que los pacientes con AOS grave presentan en sangre periférica una mayor concentración de macrófagos del fenotipo TAM que los sujetos no apneicos, y que dichas células tenían una menor capacidad fagocítica y de citólisis<sup>6</sup>. Además, se verificó que los pacientes con AOS grave también muestran un defecto en la maduración de algunas subpoblaciones de células NK (*natural killer*), comprometiendo su capacidad citotóxica frente a distintas células tumorales<sup>6</sup>. Interesantemente, tanto la diferenciación fenotípica de los macrófagos como el defecto en la maduración de las células NK parecen mediados por un incremento de los niveles circulantes del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) inducido por la hipoxia intermitente, que revierte tras la restauración de una adecuada oxigenación<sup>6</sup>.

Por otra parte, también se ha demostrado que la AOS se asocia a una mayor expresión de diversos mediadores del control inmunitario (*immune-checkpoints*), que inhiben la función de los principales componentes del sistema inmune adaptativo, las células T. En concreto, se ha descrito que los pacientes con AOS grave presentan una mayor expresión del inmunorregulador PD1-PD-L1, lo que reduce la proliferación de células T CD4+ y CD8+, así como su capacidad citotóxica cuando son expuestas a células tumorales<sup>7</sup>. Resulta más importante constatar que este fenómeno se mantiene en pacientes con cáncer ya establecido, de tal forma que la AOS grave incrementa la expresión del eje PD1-PD-L1 en los enfermos con melanoma, asociándose a una mayor agresividad e invasividad<sup>8</sup>. También es importante precisar que este efecto resulta mediado por la hipoxia intermitente y no por la fragmentación del sueño<sup>9</sup>, atenuándose con la edad<sup>10</sup>.

Otro fenómeno necesario para la progresión del cáncer es la angiogénesis, que resulta esencial para que las células con mutaciones neoplásicas que han evadido el sistema inmunitario puedan recibir el sustrato energético que permita su crecimiento, haciéndose viables. Diversos estudios han demostrado que la AOS se asocia a un incremento de los niveles circulantes del factor de crecimiento endotelial vascular, que es uno de los principales agentes inductores de la angiogénesis<sup>11</sup>. Más recientemente se ha descrito la implicación de otros agentes proangiogénicos y prolinfangiogénicos, como el MDK (*midkine*), que también está elevado en

los pacientes con AOS grave y muestra capacidad para inducir la proliferación *in vitro* de células de melanoma bajo condiciones de hipoxia intermitente<sup>12</sup>.

A diferencia de los dos mecanismos descritos, que justifican la generación de un microambiente protumoral, los hallazgos más recientes indican que los trastornos del sueño también podrían contribuir directamente a la agresividad intrínseca de las células tumorales. Así, se ha descrito que los pacientes apneicos jóvenes y no obesos experimentan una mayor activación de la cadena de señalización intracelular TGF- $\beta$ -SMAD, que constituye una de las principales vías reguladoras de la progresión de células cancerígenas<sup>13</sup>. Este efecto parece deberse a la mayor inducción, mediada por la hipoxia intermitente, de la expresión de PSPC1 (*paraspeckle component 1*), un integrante de la cromatina del núcleo celular que regula la transición epitelio-mesénquima y la adquisición de características similares a las CSC (*cancer stem cells*), elementos clave para el desarrollo de metástasis<sup>14</sup>. Este fenómeno también resulta relevante en enfermos con un cáncer ya establecido. De hecho, en pacientes con melanoma, la gravedad de la AOS se asocia con mayores niveles séricos de PSPC1, lo cual, junto con la hipoxia intermitente, aumenta las capacidades de autorreprogramación de la transición epitelio-mesénquima y la adquisición de características de CSC por parte de las células del melanoma, promoviendo su agresividad intrínseca<sup>15</sup>.

Aunque hasta el momento solo hemos empezado a conocer las bases que soportan la asociación entre AOS y cáncer, la información biológica obtenida ya nos proporciona enseñanzas importantes para trasladarlas a la clínica durante los próximos años. Los cambios descritos acontecen en fases muy incipientes del proceso oncogénico, por lo que, aunque en apariencia son reversibles, su supresión probablemente tendrá poco efecto en un paciente que ya haya desarrollado una enfermedad neoplásica con relevancia clínica. Ello nos llevará a profundizar en la necesidad de una intervención precoz para reducir el riesgo de los fenómenos de inmunoevasión e inicio de la angiogénesis, en concordancia con otras medidas de prevención primaria. A su vez, el mejor conocimiento de las potenciales vías patogénicas nos facilitará una más adecuada selección de los sujetos de riesgo, que según los datos actuales se corresponden con menores de 55 años, no obesos y con AOS grave. Además, nos permitirá la identificación de algunos posibles biomarcadores, como PD-L1, MDK o PSPC1. Estas sustancias, cuya determinación

en sangre periférica resulta muy sencilla, muestran un incipiente valor para la estimación pronóstica, que en breve se potenciará mediante su uso combinado a modo de *biomarker score*.

En definitiva, el abordaje previo de los mecanismos implicados en esta emergente asociación nos permitirá evitar los errores cometidos en la aproximación a otras comorbilidades de la AOS («CPAP para todos»). Mientras tanto, necesitamos continuar adquiriendo instrumentos para un enfoque más personalizado, centrado en la intervención precoz, así como en la valoración del efecto de la AOS y de su supresión sobre el tratamiento convencional del cáncer, en particular de la inmunoterapia.

## Bibliografía

1. Campos-Rodríguez F, Martínez-García M, Martínez M, Durán-Cantolla J, Peña ML, Masdeu M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:99-105.
2. Tan BKJ, Teo YH, Tan NKW, Yap DWT, Sundar R, Lee CH, et al. Association of obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia with all-cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2022;18:1427-40.
3. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Nagore E, Martorell A, Rodríguez-Peralto JL, Riveiro-Falkenbach E, et al. Sleep-disordered breathing is independently associated with increased aggressiveness of cutaneous melanoma: a multicenter observational study in 443 patients. *Chest*. 2018;154:1348-58.
4. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Almendros I, García-Río F, Sánchez-de-la-Torre M, Farre R, et al. Cancer and sleep apnea: cutaneous melanoma as a case study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1345-53.
5. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:593-601.
6. Hernández-Jiménez E, Cubillos-Zapata C, Toledano V, Pérez de Diego R, Fernández-Navarro I, Casitas R, et al. Monocytes inhibit NK activity via TGF-beta in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2017;49:1602456.
7. Cubillos-Zapata C, Avendaño-Ortiz J, Hernández-Jiménez E, Toledano V, Casas-Martín J, Varela-Serrano A, et al. Hypoxia-induced PD-L1/PD-1 crosstalk impairs T-cell function in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2017;50:1700833.
8. Cubillos-Zapata C, Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Sánchez de la Torre M, Nagore E, Martorell-Calatayud A, et al. Soluble PD-L1 is a potential biomarker of cutaneous melanoma aggressiveness and metastasis in obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2019;53:1801298.
9. Cubillos-Zapata C, Almendros I, Díaz-García E, Toledano V, Casitas R, Galera R, et al. Differential effect of intermittent hypoxia and sleep fragmentation on PD-1/PD-L1 upregulation. *Sleep*. 2020;43:zs2285.
10. Cubillos-Zapata C, Balbás-García C, Avendaño-Ortiz J, Toledano V, Torres M, Almendros I, et al. Age-dependent hypoxia-induced PD-L1 upregulation in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2019;24:684-92.
11. Cubillos-Zapata C, Hernández-Jiménez E, Avendaño-Ortiz J, Toledano V, Varela-Serrano A, Fernández-Navarro I, et al. Obstructive sleep apnea monocytes exhibit high levels of vascular endothelial growth factor secretion, augmenting tumor progression. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7373921.
12. Cubillos-Zapata C, Martínez-García M, Díaz-García E, Toledano V, Campos-Rodríguez F, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Proangiogenic factor midkine is increased in melanoma patients with sleep apnea and induces tumor cell proliferation. *FASEB J*. 2020;34:16179-90.
13. Cubillos-Zapata C, Martínez-García M, Díaz-García E, Jaureguizar A, Campos-Rodríguez F, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Obesity attenuates the effect of sleep apnea on active TGF-β1 levels and tumor aggressiveness in patients with melanoma. *Sci Rep*. 2020;10:15528.
14. Díaz-García E, García-Tovar S, Casitas R, Jaureguizar A, Zamarrón E, Sánchez-Sánchez B, et al. Intermittent hypoxia mediates paraspeckle protein-1 upregulation in sleep apnea. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3888.
15. Cubillos-Zapata C, Martínez-García M, Díaz-García E, García-Tovar S, Campos-Rodríguez F, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Obstructive sleep apnea is related to melanoma aggressiveness through paraspeckle protein-1 upregulation. *Eur Respir J*. 2022 Oct 20:2200707. doi: 10.1183/13993003.00707-2022. Online ahead of print.



## Revisión del tratamiento del síndrome obesidad hipoventilación

### Review of the treatment of obesity hypoventilation syndrome

Mariara Calderón-Alcalá<sup>1,2\*</sup>, Miguel A. Salvador-Maya<sup>3,2</sup>, M.<sup>a</sup> Beatriz Arias-Arcos<sup>1,2</sup>, Silvia Martín-Bote<sup>1,2</sup> y Elizabeth González-Revilla<sup>3,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Infanta Leonor; <sup>2</sup>Grupo de Trabajo Sueño/Ventilación Mecánica, Neumomadrid; <sup>3</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid, España

#### Resumen

El síndrome de obesidad hipoventilación (SOH) se define como la coexistencia de obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/mg<sup>2</sup>), alteraciones respiratorias durante el sueño e hipoventilación alveolar crónica que acarrea hipercapnia diurna ( $p\text{CO}_2 \geq 45$  mmHg), cuando otras causas de hipoventilación han sido excluidas. Los pilares de tratamiento para el SOH son la pérdida de peso y la presión positiva en la vía aérea (PAP) durante el sueño. El manejo de estos pacientes ha de ser multidisciplinario, con modificación de hábitos de vida, intensificación de la actividad física y estrategias de intervención farmacológica o quirúrgica para la pérdida de peso, individualizando las terapias según cada paciente y sus comorbilidades. El modo de inicio de la PAP dependerá de la coexistencia de apnea obstructiva del sueño (AOS), considerando que aproximadamente el 90% de los pacientes con SOH presentan concomitantemente AOS, aunque de estos el 73% se considera AOS grave. En aquellos pacientes con SOH y AOS grave en situación de estabilidad clínica se inclinará por inicio con presión positiva continua en la vía aérea. Por otra parte, en aquellos pacientes sin AOS grave o durante una hospitalización, se recomienda iniciar directamente ventilación mecánica no invasiva. El seguimiento del paciente debe contemplar los cambios de estrategia necesarios para intentar un control óptimo del peso y el cumplimiento de la PAP.

**Palabras clave:** Síndrome de obesidad hipoventilación. Obesidad. Hipoventilación. CPAP/VMNI.

#### Abstract

Obesity hypoventilation syndrome (OHS) is defined as the coexistence of obesity (body mass index  $\geq 30$  kg/mg<sup>2</sup>), respiratory disturbances during sleep and chronic alveolar hypoventilation leading to daytime hypercapnia ( $p\text{CO}_2 \geq 45$  mmHg), when other causes of hypoventilation have been excluded. The mainstays of treatment for OHS are weight loss and positive airway pressure (PAP) during sleep. The management of these patients must be multidisciplinary, with modification of lifestyle habits, intensification of physical activity and pharmacological or surgical intervention strategies for weight loss, individualizing therapies according to each patient and their comorbidities. The mode of onset of PAP will depend on the coexistence of obstructive sleep apnea (OSA), considering that approximately 90% of patients with OHS present concomitant OSA, although 73% of these are considered severe OSA. In those patients with OHS and severe OSA in a situation of clinical stability, it is recommended to start with continuous positive airway pressure. On the other hand, it is recommended to start non invasive mechanical ventilation directly for those patients without severe OSA or during hospitalization. The follow-up of the patient must consider the necessary changes in strategy to try to achieve optimal weight control and compliance with the PAP.

**Keywords:** Obesity hypoventilation syndrome. Obesity. Hypoventilation. CPAP/NIMV.

#### \*Correspondencia:

Mariara A. Calderón Alcalá  
E-mail: mcalderonalcala@gmail.com

Fecha de recepción: 20-12-2022

Fecha de aceptación: 18-01-2023

DOI: 10.24875/RPR.22000027

Disponible en internet: 03-03-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(1):4-11

[www.revistadepatologiarrespiratoria.org](http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org)

1576-9895 / © 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En 1836, Charles Dickens describe: «... *A fat and red-faced boy in a state of somnolency...*» («... Un chico gordo y con la cara roja en estado de somnolencia...») en su novela *The posthumous papers of the Pickwick Club* (*Los papeles póstumos del Club Pickwick*). No fue hasta 1956 donde en la literatura médica se hace referencia a este personaje para definir como Síndrome de Pickwick a la asociación de hipoventilación alveolar, obesidad extrema, poliglobulia y apetito excesivo<sup>1,2</sup>.

Actualmente, el síndrome de obesidad hipoventilación (SOH) se define como la coexistencia de obesidad (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 30$  kg/mg<sup>2</sup>), alteraciones respiratorias durante el sueño e hipoventilación alveolar crónica que acarrea hipercapnia diurna (pCO<sub>2</sub>  $\geq 45$  mmHg), cuando otras causas de hipoventilación han sido excluidas<sup>3-5</sup>.

La mayoría de los pacientes con SOH presentan apnea obstructiva del sueño (AOS), pero la hipoventilación nocturna puede ser el único desorden respiratorio durante el sueño. Aproximadamente el 90% de los pacientes con SOH presentan concomitantemente AOS, presentando AOS grave en el 73% y el 27% restante, AOS no grave<sup>4,5</sup>.

Las formas de presentación habituales son la agudización del fallo respiratorio hipercápnico que precisa hospitalización y manejo ventilatorio (ventilación mecánica invasiva [VMI] o no invasiva [VMNI]), o pacientes derivados a las consultas especializadas por sospecha de AOS<sup>3,6,7</sup>. Más del 30% de los pacientes con SOH se diagnostican durante una hospitalización con fallo respiratorio hipercápnico crónico agudizado<sup>7,8</sup>.

En comparación con pacientes obesos sin hipercapnia, los pacientes con SOH presentan más gravedad en la obstrucción de la vía aérea superior, restricción torácica, depresión del impulso respiratorio central, hipertensión pulmonar y mayor mortalidad<sup>9</sup>. Igualmente, en esta población de pacientes con SOH se ha descrito una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y respiratorias, con una mayor utilización de recursos sanitarios y mortalidad aumentada<sup>10</sup>. En cohortes observacionales la VMNI ha demostrado reducir la mortalidad, aun manteniéndose elevada a largo plazo en relación con pacientes obesos eucápnicos<sup>3</sup>.

Como cabe esperar, la incidencia de SOH aumenta conforme aumenta la prevalencia de obesidad en la población general y es mayor mientras mayor es el IMC. En estudios retrospectivos de pacientes con AOS la prevalencia de SOH con IMC 30-35 fue del 8-12%; en

IMC  $> 40$  del 18-31% y del 50% en aquellos con IMC  $> 50$ <sup>2,11,12</sup>. La prevalencia real de SOH en la población general se desconoce, pero se estima que está alrededor del 8-20% en pacientes con obesidad y AOS y entre el 0,15-0,3% de la población adulta general<sup>2,7,9</sup>. Existe una prevalencia reportada entre 10-20% de pacientes ambulatorios que llegan a centros de estudio de sueño y hasta el 31% en pacientes obesos hospitalizados<sup>4,12</sup>.

Los pilares de tratamiento para el SOH son la pérdida de peso y la presión positiva en la vía aérea (PAP) durante el sueño<sup>11</sup>. La elección del modo de PAP inicial dependerá de la presencia de AOS y situación de estabilidad del paciente, en cuyo caso se declinará por iniciar con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)<sup>4,5,9-12</sup>. En los casos de SOH sin AOS o en aquellos pacientes que presentan fracaso ventilatorio hipercápnico agudo, el inicio se recomienda con VMNI. También serán candidatos aquellos pacientes que no toleran la CPAP o que fracasa el tratamiento con esta<sup>4,5,9-12</sup>.

Los pacientes con SOH deben incluirse en un programa de pérdida de peso. La pérdida de peso mejora la ventilación alveolar, reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares, mejora la saturación nocturna de la oxihemoglobina, disminuye los eventos respiratorios nocturnos como las apneas y las hipopneas y mejora la función pulmonar<sup>13,14</sup>. Se debe recomendar cambios en los hábitos y estilo de vida. La modificación de estos hábitos de vida suele ser insuficiente en pacientes con alto grado de obesidad y es en esta población donde la cirugía bariátrica puede suponer una opción adecuada, siempre sopesando los riesgos propios de la cirugía.

La cirugía bariátrica se considera el abordaje más efectivo para la pérdida de peso sostenida y el control posterior de las complicaciones relacionadas con la obesidad<sup>15,16</sup>.

## Medidas higiénico-dietéticas

La pérdida de peso sustancial mejora significativamente la función pulmonar, el rendimiento muscular respiratorio, el impulso respiratorio y los trastornos respiratorios del sueño. Si bien los enfoques dietéticos, médicos y quirúrgicos se han utilizado con éxito para lograr la reducción de peso en los pacientes con obesidad mórbida, incluidos aquellos con SHO, la cirugía bariátrica se considera el enfoque más efectivo para la pérdida de peso sostenida y el control posterior de las complicaciones relacionadas con la obesidad<sup>15,16</sup>.



**Tabla 1.** Medicamentos para manejo de peso corporal: mecanismo de acción, dosificación y resultados

Drogas	Mecanismo de acción	% de pérdida de peso	
		Placebo	Droga
<b>Lorcaserina</b> 10 mg dos veces por día	Agonista selectivo de los receptores 5-HT <sub>2c</sub> , con baja afinidad por otros receptores serotoninérgicos	-2,50%	-5,80%
<b>Fentermina/topiramato (liberación prolongada)</b> Fentermina 7,5 mg/topiramato 46 mg o Fentermina 15 mg/topiramato 92 mg, oral Indicado como rescate (requiere titulación)	Simpaticomimético anticonvulsivante (modulación del receptor GABA, inhibidor de anhidrasa carbónica, antagonista glutamato)	-1,2%	-7,8%
<b>Metformina</b> 500 a 3.000 mg	AMPK (proteína cinasa activada por AMP) y por inhibición de la respiración mitocondrial	-0,8 ± 3,7%	-5,6 ± 6,5%
<b>Orlistat</b> 120 mg oralmente tres veces al día antes de las comidas	Inhibidor de la lipasa pancreática	-2,6%*	-6,1%*
<b>Naltrexona/bupropión</b> 32 mg/360 mg naltrexona/bupropión	Antagonista de los receptores opioides, inhibidor de la receptación de noradrenalina y dopamina	-1,8%	-5,9%
<b>Liraglutida</b> 3 mg diariamente inyectable (requiere titulación)	Análogo del GLP-1	-2,4%	-8%

5-HT: 5-hidroxitriptamina o serotonina; AMPK: proteína cinasa activada por AMP; GABA: ácido gamma-aminobutírico; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

\*Suponiendo que el paciente promedio en los grupos de orlistat y placebo pesaba 100 kg al inicio del estudio.

Adaptada de Katz et al., 2019<sup>20</sup>.

Desde el desarrollo de los primeros estudios sobre el SHO se ha reconocido que muchos aspectos de este síndrome podrían revertirse si se logra una pérdida de peso suficiente, entre ellos: mejoras significativas en la gasometría arterial, función pulmonar, edema periférico, mejoría de respuesta ventilatoria al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y la disnea<sup>1</sup>.

Zavofsky y Hoffman<sup>17</sup> revisaron 14 estudios con un total de 288 pacientes con diagnóstico de obesidad mórbida en los que se evaluaron las gasometrías arteriales antes y después de la pérdida de peso. Después de un periodo de seguimiento medio de 18 meses, la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) había aumentado en 10 mmHg y la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) había disminuido en 3 mmHg. Sin embargo, solo alrededor del 12% de los pacientes en esta muestra fueron identificados con SHO.

En el estudio realizado en 2015 por Masa et al. se compararon tres grupos de tratamiento para el SHO<sup>18</sup>: 1) CPAP y cambios en el estilo de vida vs. 2) VMNI y cambios en el estilo de vida vs. 3) modificación del estilo de vida como único tratamiento, añadiendo oxigenoterapia en función de determinados criterios. Los cambios en el estilo de vida consistían en una dieta de 1.000 calorías y el mantenimiento de una correcta higiene y hábitos de sueño: evitar el decúbito supino; mantener hábitos regulares de sueño y ejercicio; no consumir sedantes, estimulantes ni alcohol; no fumar, y evitar las

comidas copiosas en las cuatro horas previas a acostarse. Solo se añadía oxigenoterapia si la PaO<sub>2</sub> diurna era inferior a 55 mmHg y se realizaba un control gasométrico posterior. Si la PaCO<sub>2</sub> aumentaba 5 mmHg o más, o si el pH era menor de 7,35, se suspendía el tratamiento con oxígeno complementario. Los resultados de este estudio arrojaron que los tratamientos con PAP (VMNI y CPAP) fueron más efectivos que la modificación del estilo de vida en relación con la mejoría de los síntomas clínicos y los parámetros polisomnográficos. La VMNI demostró mejoras funcionales respiratorias ligeramente mayores que la CPAP. La PaCO<sub>2</sub> mejoró con los tres tratamientos y el pH aumentó en el grupo control, con diferencias significativas respecto a los demás grupos, aunque solo para la comparación no ajustada<sup>18</sup>.

## Tratamiento farmacológico de la obesidad

El tratamiento farmacológico para la obesidad debe usarse como segundo peldaño después de cambios en el estilo de vida (dieta equilibrada e incremento de la actividad física). Han de considerarse en pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, o en aquellos con un IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades mayores asociadas, tales como: diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, dislipidemia o AOS. Si transcurridos tres meses no se alcanza una pérdida de peso superior al 5% del peso

corporal total debe considerarse suspender el tratamiento y/o cambiar a otro fármaco<sup>19</sup>.

Las intervenciones farmacológicas en el campo de la obesidad se han encaminado en tres líneas fundamentales<sup>20</sup>:

- Disminuir la sensación de hambre.
- Interferir en la absorción intestinal de nutrientes.
- Incrementar el gasto calórico.

El fármaco ideal para el tratamiento de la obesidad sería aquel que cumpla las siguientes condiciones:

- Producir una pérdida dependiente de la dosis de la grasa corporal.
- No afectar la masa magra.
- Permitir el mantenimiento del peso alcanzado.
- Estar exento de efectos adversos, incluso durante tratamientos prolongados.

Dentro de los fármacos aprobados en España se encuentran (Tabla 1)<sup>19,20</sup>:

- Orlistat. Es un inhibidor de la lipasa pancreática que actúa a nivel del intestino delgado disminuyendo la absorción de la grasa de los alimentos.
- Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) que incrementan la sensación de saciedad y disminuyen el apetito como la liraglutida y la semaglutida.
- Naltrexona/bupropión de liberación prolongada, que inhibe la recaptación de dopamina y la norepinefrina; y naltrexona, que es un antagonista de receptores de opioides, lo que provoca control de la ingesta de alimentos y el gasto energético.

Los fármacos aprobados son por la *Food and Drug Administration* (FDA) son fentermina, topiramato y lorcaserina<sup>19</sup>.

Los medicamentos aprobados para el manejo de la obesidad que se usan en Europa, excepto el orlistat, tienen menos de 10 años en el mercado, alguno apenas cinco años, y están aún sometidos a fase de declaración de efectos adversos. Como en el caso de la lorcaserina en EE.UU., alguno podría ser retirado del mercado, y por ello es importante la notificación de efectos adversos. Debe seleccionarse muy bien a los pacientes candidatos a recibir estos fármacos. No se debe perder de vista que se necesita un tratamiento integral y multidisciplinario para el manejo de estos pacientes<sup>19</sup>.

## Tratamiento quirúrgico de la obesidad

A pesar de la adherencia adecuada a la PAP, persisten factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares importantes relacionados con la obesidad mórbida<sup>18</sup> y las tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular siguen siendo altas<sup>21</sup>.

Las intervenciones para bajar de peso pueden mejorar el SOH y la AOS, así como los resultados cardiovasculares y metabólicos. Perder peso y, posteriormente, mantener la estabilidad ponderal haciendo uso de los programas disponibles es un desafío<sup>22</sup>. Se ha demostrado que la intervención muy intensiva en el estilo de vida tiene éxito para lograr la pérdida de peso en pacientes obesos con diabetes tipo 2 o prediabetes, pero no mejora los resultados cardiovasculares a largo plazo, ya que los pacientes a menudo recuperan el peso perdido<sup>23</sup>.

Como era de esperar, las intervenciones bariátricas son efectivas para lograr una pérdida de peso significativa y sostenible que puede mejorar los resultados cardiovasculares y metabólicos. Además, el perfil de seguridad de los procedimientos bariátricos ha mejorado con el tiempo<sup>24</sup>. Los ensayos clínicos más recientes informaron mejoría en las morbilidades metabólicas<sup>25</sup> y cardiovasculares<sup>26</sup>, así como reducciones en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en pacientes sometidos a gastrectomía en manga laparoscópica o cirugía de *bypass* gástrico<sup>16</sup>. Desafortunadamente, la gran mayoría de los estudios no evaluó el SHO o excluyó por completo a los pacientes con SHO.

Los datos disponibles son limitados y sugieren que una mayor pérdida de peso da como resultado una mayor probabilidad de resolución del SOH. Para lograr la resolución de SHO, se necesita una pérdida de peso sostenida a largo plazo, igual o mayor al 25-30% del peso corporal real. La elección del procedimiento quirúrgico debe basarse en sopesar los riesgos potenciales de la cirugía frente a la máxima pérdida de peso anticipada posible. La AOS puede persistir a pesar de la resolución del SHO después de la cirugía de reducción de peso<sup>27</sup>.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado en 2014 por Chang et al.<sup>28</sup> se examinaron la efectividad y los riesgos de la cirugía bariátrica. Se demostró que el *bypass* gástrico es el método más efectivo hasta la fecha en relación con la pérdida de peso, pero también está asociado a más complicaciones. Los datos han demostrado que la banda gástrica ajustable tiene tasas de mortalidad y complicaciones más bajas, pero la recuperación ponderal presentada por los pacientes

fue más alta y la pérdida de peso fue menos sustancial que con el *bypass* gástrico. La gastrectomía en manga pareció ser más efectiva en la pérdida de peso que la banda gástrica ajustable, siendo comparable al *bypass* gástrico.

La cirugía bariátrica se asocia con una pérdida de peso más robusta (15-64,6% según el tipo de intervención), reducción de la gravedad de la AOS (disminución entre el 18 y el 44% del índice de apneas/hipopneas (IAH) y mejoría en el intercambio de gases (descenso del 17-20% en la PaCO<sub>2</sub>), lo que, en última instancia, conduciría a la resolución del SHO<sup>29</sup>.

Cierto grado de recuperación de peso (> 15% de ganancia de la pérdida inicial poscirugía bariátrica) ocurre en el 25 al 35% de los pacientes en un periodo de dos a cinco años posteriores a la cirugía bariátrica. La recurrencia del SHO con este nivel de ganancia de peso sigue sin estar clara<sup>30</sup>.

Desde la introducción de las terapias respiratorias no invasivas, la traqueotomía para el tratamiento del SHO rara vez es necesaria. La traqueotomía en sí misma, sin VMI, puede ser eficaz en pacientes con SHO y AOS, ya que evita la obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, con una mejoría posterior en la ventilación alveolar y PaCO<sub>2</sub> durante la vigilia<sup>31</sup>. Sin embargo, no todos los pacientes vuelven a la eucapnia después de la traqueotomía, ya que la obstrucción de las vías respiratorias superiores es solo un factor responsable de la hipoventilación alveolar en esta población. La traqueotomía sola no se puede usar para tratar el SHO con hipoventilación relacionada con el sueño en ausencia de AOS, a menos que la traqueotomía esté dirigida a la VMI nocturna<sup>32</sup>.

### Presión positiva en la vía aérea con terapias respiratorias no invasivas: CPAP y VMNI

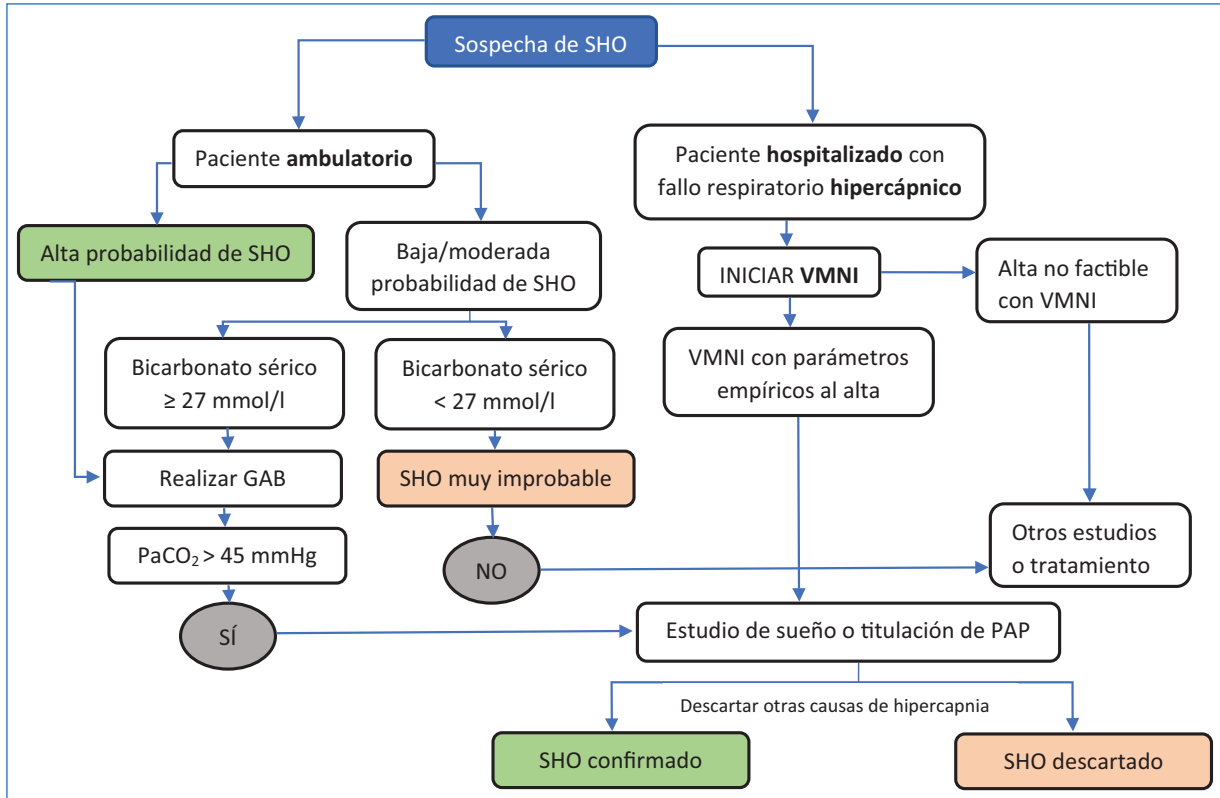
El objetivo del tratamiento del SHO se basa en un abordaje multidisciplinario para corregir las alteraciones que ha provocado la enfermedad. El control de peso y la actividad física habitual son la base del tratamiento, ya discutidos en apartados previos. La primera línea terapéutica más allá de estas y más efectiva, consiste en la aplicación de PAP, ya sea en forma de CPAP o VMNI. De esta forma se consigue optimizar la ventilación nocturna y la PaCO<sub>2</sub> diurna, mejorar la estructura de sueño objetivado por polisomnografía y, por consiguiente, la sintomatología y calidad de vida<sup>5</sup>, reduciendo con todo ello la morbimortalidad de estos pacientes.

El abordaje terapéutico del paciente con SHO dependerá de la situación clínica del paciente en la que se sospeche o diagnostique esta entidad: ambulatorio u hospitalizado por agudización de una insuficiencia respiratoria crónica previa (Fig. 1)<sup>33</sup>.

En el caso del paciente SHO estable, el estudio se realizará de forma ambulatorio, decidiendo la mejor terapia (CPAP o VMNI) en función de los resultados gasométricos. Por otro lado, no es infrecuente la presentación conjunta con la AOS, siendo necesario la detección sistemática de esta enfermedad mediante poligrafía o polisomnografía. Se estima que la prevalencia del SHO en individuos con AOS está entre el 20-30% y a la inversa, hasta un 90% de pacientes con SHO tienen AOS. En función de la presencia de AOS y de su gravedad, se decidirá la mejor terapia inicial con posterior evaluación del control clínico. En caso de no ser óptimo, se planteará cambio de terapia. En el caso de presentar una AOS grave (IAH > 30) se recomienda iniciar tratamiento con CPAP y titulación posterior. En SHO sin AOS o con AOS leve o moderada, la terapia inicial será la VMNI (Fig. 2). Actualmente no está protocolizado a partir de qué pCO<sub>2</sub> se considera iniciar tratamiento con VMNI, ya que no se ha visto que supere al tratamiento con CPAP en estos pacientes. Según Franceschini et al., se recomienda a partir de pCO<sub>2</sub> de 50 mmHg el inicio con VMNI<sup>34</sup>, aunque según la guía de la *American Thoracic Society* (ATS)<sup>5</sup> se puede obtener una disminución de la pCO<sub>2</sub> mediante tratamiento correcto con CPAP.

Existe otra circunstancia por la que cambiar de CPAP a VMNI: en aquellos pacientes que no consiguen buena adherencia a la terapia y/o precisan altas presiones con CPAP (> 15 cmH<sub>2</sub>O), puede considerarse el cambio a VMNI con titulación de presiones inspiratorias y espiratorias según tolerancia, corrección de sintomatología y parámetros gasométricos<sup>35</sup>.

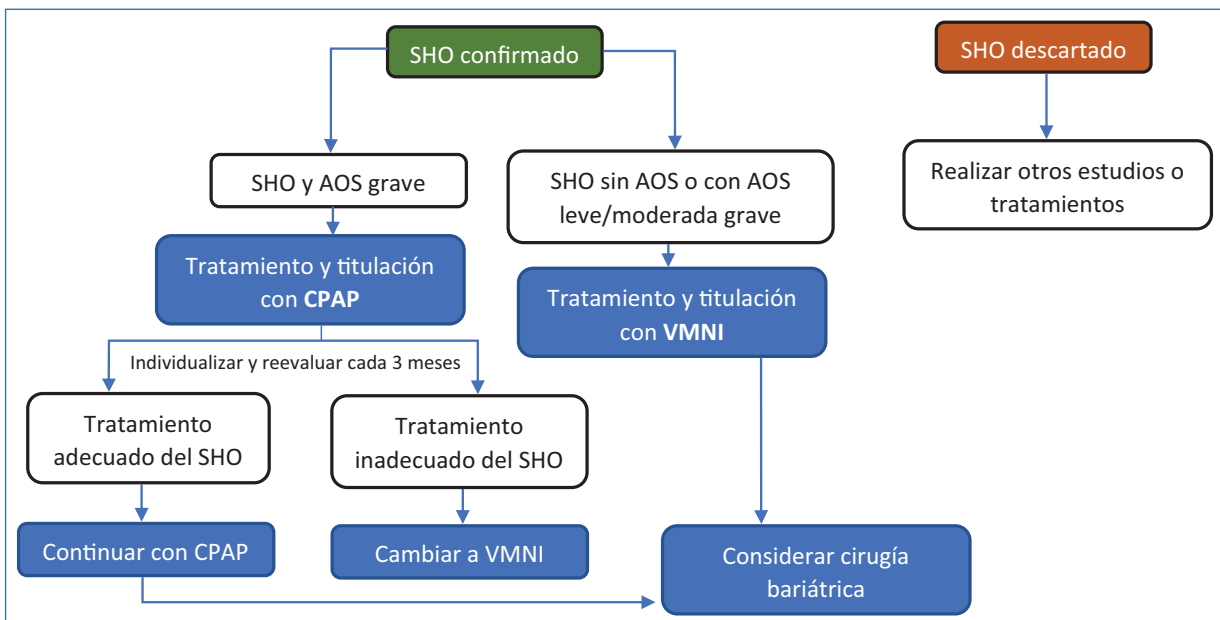
En aquellos pacientes con SHO hospitalizados que ingresan o desarrollan un fallo respiratorio hipercápnico asociado o no a acidosis respiratoria, se indicará tratamiento con VMNI, con o sin oxigenoterapia asociada, idealmente monitorizado en una unidad de cuidados intermedios o, si fuera preciso, en unidad de cuidados intensivos. Dentro del perfil del paciente hospitalizado, existe una mayor prevalencia del paciente obeso y por tanto de incidencia de SHO. Nowbar et al.<sup>36</sup> tomaron una muestra de 277 pacientes hospitalizados con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, de los que el 31% cumplían criterios de SHO pero solo se inició algún tipo de VMNI en el 13%, implicando una mayor morbimortalidad por falta de una terapia adecuada en los pacientes restantes y una



**Figura 1.** Diagrama de flujo del diagnóstico y tratamiento del SHO I (tomada con permiso de Grupo de Trabajo de sueño y VMNI de Neumomadrid, 2022<sup>33</sup>).

\*Cuando no se tenga acceso a VMNI domiciliaria, un dispositivo de presión positiva automática es preferible a ningún tipo de presión positiva. El tratamiento adecuado incluye la mejora gasométrica y de síntomas.

SHO: síndrome de hipoventilación obesidad; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; GAB: gasometría arterial basal; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial parcial de dióxido de carbono; PAP: presión positiva en la vía aérea.



**Figura 2.** Diagrama de flujo del diagnóstico y tratamiento del SHO II (tomada con permiso de Grupo de Trabajo de sueño y VMNI de Neumomadrid, 2022<sup>33</sup>).

SHO: síndrome de hipoventilación obesidad; VMNI ventilación mecánica no invasiva; AOS: apnea obstructiva del sueño; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

mayor probabilidad de requerir cuidados intensivos y VMNI. Según la ATS<sup>5</sup>, los expertos aconsejan que, una vez estabilizado el paciente, con control sobre los desencadenantes que motivaron el ingreso y tras superar la fase aguda, se mantenga la VMNI al alta y se realice una prueba de sueño dentro de los tres meses después de la agudización. Posteriormente, una vez conseguida la adherencia a la VMNI, será necesario evaluar su ajuste hasta conseguir la corrección gasométrica y el control clínico del paciente, bien sea con ayuda de polisioximetría, poligrafía o polisomnografía, siendo preferiblemente esta última<sup>5</sup>.

Distintos estudios postulan cuál es la mejor opción terapéutica para el SHO: CPAP o VMNI. Según el estudio de Banajee et al.<sup>37</sup>, en los pacientes con SHO persistía hipoxia a pesar de la CPAP en comparación de los pacientes únicamente con AOS y CPAP, presentando un T90 (porcentaje del tiempo de la noche que pasa por debajo de una saturación del 90%) del 20%. En cambio, en otros estudios observaron la corrección de la hipoxia en la mayoría de los pacientes con SHO y AOS tratados con CPAP a los tres meses de seguimiento<sup>4</sup>. La persistencia de la hipercapnia diurna y de los síntomas relacionados con la hipoventilación (cefalea, cansancio, hipersomnia diurna residual) o el deterioro clínico durante el seguimiento indicará entonces la necesidad de valorar el paso a un modo VMNI. Por otro lado, aquellos pacientes menos obesos con mejor función pulmonar, AOS más graves y con T90 más bajos serán los pacientes con más probabilidades de éxito con la CPAP<sup>37</sup> (Fig. 2).

El estudio Pickwick<sup>18</sup> siendo el estudio hasta la fecha con mayor número de participantes en este campo (n = 397). Demostró que la VMNI y la CPAP eran mejores que el cambio de estilo de vida, mejorando los síntomas, los parámetros polisomnográficos nocturnos y la pCO<sub>2</sub> a los dos meses de tratamiento. Aunque no se produjeron diferencias en los principales objetivos entre la VMNI y la CPAP, la VMNI sí producía una mejoría en el test de 6 minutos marcha, espirometría, hipertensión arterial y variables de la calidad de vida. Dichos pacientes, en una segunda fase del estudio, fueron seguidos durante 5,4 años, no encontrando diferencias significativas entre el tratamiento con CPAP y VMNI en días de hospitalización, recursos utilizados, aumento de incidencias cardiovasculares ni en supervivencia. Tampoco hubo diferencias entre el cumplimiento del tratamiento, efectos secundarios o abandonos.

En el caso del SHO sin componente obstructivo en la polisomnografía, la VMNI es el tratamiento de elección. Masa et al. demostraron que los pacientes con SHO sin AOS grave (IAH < 30) la VMNI a los 2 meses de tratamiento era superior al cambio de estilo de vida en la mejoría de la pCO<sub>2</sub> y somnolencia diurna y parámetros de calidad de vida<sup>4</sup>.

De los múltiples modos ventilatorios programables en la VMNI (volumen-control, presión soporte, presión soporte con presión espiratoria y volumen asegurado o AVAPS, etc.) existen diversos estudios para probar su eficacia en el SOH. El modo AVAPS ha demostrado alguna ventaja en cuanto adherencia y corrección de la hipercapnia, pero no repercute en una mejoría del sueño ni en los parámetros de calidad de vida. Es por esto por lo que la principal recomendación acerca de los modos ventilatorios es individualizar según el paciente<sup>38</sup>.

Por último, existen pacientes que pueden presentar hipoxemia refractaria al tratamiento con VMNI<sup>5</sup>, a los que hasta en un 50% de los pacientes es necesario indicar oxígeno suplementario, contraindicándose la oxigenoterapia aislada, dado que disminuiría la ventilación minuto y empeoraría la hipercapnia. Por el riesgo de toxicidad de la oxigenoterapia a largo plazo, se requiere un seguimiento estrecho de estos pacientes<sup>39</sup>.

En resumen, el manejo del SOH ha de ser multidisciplinario, con modificación de los hábitos de vida, intensificación de la actividad física, implementación de medidas farmacológicas o quirúrgicas para la obesidad de forma individualizada a cada paciente. En paralelo a lo previo, la indicación de PAP según el perfil de coexistencia con AOS grave o no; así como la situación de estabilidad clínica al momento de la valoración inicial. El seguimiento del paciente con SOH debe contemplar el cambio de estrategias necesarias para lograr el mejor control del peso posible con estabilidad a largo plazo y el buen cumplimiento de las terapias respiratorias no invasivas dadas sus implicaciones en morbimortalidad.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A Pickwickian Syndrome. *Am J Med.* 1956;21(5):811-8.
- Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care.* 2010;55(10):1347-62.
- Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Artzm M, Bloch K, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49:1600959.
- Masa JF, Benítez I, Sánchez-Quiroga M, Gómez de Terreros F, Corral J, Romero A, et al. Long-term noninvasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe OSA. The Pickwick Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2020;158(3):1176-86.
- Mokhlesi B, Masa JF, Brozek J, Gurubhagavatula I, Murphy P, Piper AJ, et al.; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):e6-e24.
- Mokhlesi B, Kryger M, Grunstein R. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:218-28.
- Xu J, Wei Z, Li W, Wang W. Effect of different modes of positive airway pressure treatment on obesity hypoventilation syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med.* 2022;91:51-8.
- Marik P, Desai H. Characteristics of patients with the "malignant obesity hypoventilation syndrome" admitted to an ICU. *J Int Care Med.* 2013;28(2):124-30.
- Chau E, Lam D, Wong J, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome. *Anesthesiology.* 2012;117:188-205.
- Masa JF, Benítez I, Sánchez-Quiroga M, Gómez de Terreros F, Corral J, Romero A, et al. Effectiveness of CPAP vs. noninvasive ventilation base on disease severity in obesity hypoventilation syndrome and concomitant severe obstructive sleep apnea. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:228-36.
- Piper A. Obesity hypoventilation syndrome - The big and the breathless. *Sleep Med Rev.* 2011;15:79-89.
- Macavei V, Spurling K, Loft J, Makker H. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(9):879-84.
- Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, Engle K, Wolfe L, Kellum JM. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(2 suppl):579S-601S.
- Boone KA, Cullen JJ, Mason EE, Scott DH, Doherty DH, Maher JW. Impact of vertical banded gastroplasty on respiratory insufficiency of severe obesity. *Obes Surg.* 1996;6(6):454-8.
- Hallowell PT, Stellato TA, Schuster M, Graf K, Robinson A, Crouse C, et al. Potentially life-threatening sleep apnea is unrecognized without aggressive evaluation. *Am J Surg.* 2007;193:364e7.
- Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741e52.
- Zavorsky GS, Hoffman SL. Pulmonary gas exchange in the morbidly obese. *Obes Rev.* 2008;9:326e39.
- Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(1):86-95.
- Navarro-Falcón M, Jáuregui-Lobera I. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *JONNPR.* 2020;5(11):1464-69.
- Katz M, Cappelletti A, Papalia LV, Ackerman Aguirre M. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Actualización en Nutrición. 2019;20(2):51-62.
- Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, Gómez de Terreros FJ, Sánchez-Quiroga MA, Romero A, et al. Spanish Sleep Network. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393:1721-32.
- Gudzune KA, Doshi RS, Mehta AK, Chaudhry ZW, Jacobs DK, Vakili RM, et al. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2015;162:501-12.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:145-54.
- Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014;149:275-87.
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012;367:695-704.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683-93.
- Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. American Thoracic Society Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology. The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e70-e87.
- Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014;149:275-87.
- Kakazu MT, Soghier I, Afshar M, Brozek JL, Wilson KC, Masa JF, et al. Weight loss interventions as treatment of obesity hypoventilation syndrome. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:492-502.
- Cooper TC, Simmons EB, Webb K, Burns JL, Kushner RF. Trends in weight regain following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015;25:1474-81.
- Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring RM. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome". *Chest.* 1986;89:627.
- Camacho M, Teixeira J, Abdullatif J, Acevedo JL, Certal V, Capasso R, et al. Maxillomandibular advancement and tracheostomy for morbidly obese obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:619.
- López Padilla D, Ojeda Castillejo E. Manejo del síndrome hipoventilación y obesidad. En: Mañas Baena E, López Padilla D, editores. Manejo práctico en trastornos de sueño y ventilación mecánica no invasiva 2022. Grupo de Trabajo de sueño y VMNI de Neumomadrid; mayo de 2022.
- Franceschini C, Smurra M, Visentini D, Coronel M, Rabec C, Ávila J, et al. Ventilación mecánica no invasiva en el síndrome de hipoventilación-obesidad. *RAMR.* 2021;1:26-33.
- Gong Y, Sankari A. Noninvasive Ventilation [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 22 feb 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201716/>
- Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med.* 2004;116(1):1-7.
- Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest.* 2007;131(6):1678-84.
- Ghimire P, Sankari A, Kaul P. Pickwickian syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero 2022 [actualización: nov 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194373/>
- Wijsinghe M, Williams M, Perrin K, Weatherall M, Beasley R. The effect of supplemental oxygen on hypercapnia in subjects with obesity-associated hypoventilation: a randomized, crossover, clinical study. *Chest.* 2011;139(5):1018-24.



## Cavitación pulmonar asociada a infección por coronavirus: reporte de caso

### ***Pulmonary cavitation associated with coronavirus infection: case report***

Edisson Moya<sup>1</sup>, Bryan Tutín<sup>2\*</sup> y Francis Urresta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos y Cirugía Torácica, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; <sup>3</sup>Servicio Institucional de Medicina, Universidad Indoamérica. Quito, Ecuador

#### Resumen

La enfermedad causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) identificada inicialmente en la ciudad de Wuhan, China, abarca un espectro amplio de condiciones respiratorias, presentaciones en su mayoría leves; sin embargo, con un porcentaje de patologías potencialmente letales como es el caso del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Existen además hallazgos cuya asociación con el nuevo coronavirus aún es incierta; derrames pleurales, linfadenopatías mediastinales, cavitaciones pulmonares, han sido descritas en pacientes con infección por el SARS-CoV-2. El presente trabajo tiene como finalidad exponer un caso de cavitación pulmonar en el contexto de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 en un Hospital de Quito, Ecuador.

**Palabras clave:** Cavitación pulmonar. COVID-19. Reporte de caso.

#### Abstract

The disease caused by SARS COV2 initially identified in the city of Wuhan - China, covers a wide spectrum of respiratory conditions, mostly mild presentations; however, with a percentage of potentially lethal pathologies such as ARDS. There are also findings whose association with the new coronavirus is still uncertain; pleural effusions, mediastinal lymphadenopathy, pulmonary cavitations, have been described in patients with SARS COV2 infection. The purpose of this paper is to present a case of pulmonary cavitation in the context of the disease caused by SARS COV2 in a Hospital in Quito-Ecuador.

**Keywords:** Pulmonary cavitation. COVID-19. Case report.

#### Introducción

En diciembre del 2019, se reporta en la ciudad de Wuhan, China, el primer caso de infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 causa en su mayoría infecciones respiratorias leves; sin embargo, un pequeño

porcentaje desarrolla el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)<sup>1</sup>.

Con el fin de caracterizar el compromiso pulmonar del SDRA es mandatorio realizar tomografías computarizadas, siendo hallazgos típicos los infiltrados en vidrio deslustrado, de distribución bilateral y de localización

#### \*Correspondencia:

Bryan Tutín  
E-mail: bryan\_rtm@hotmail.com

Fecha de recepción: 03-06-2022

Fecha de aceptación: 26-08-2022

DOI: 10.24875/RPR.M22000005

Disponible en internet: 03-03-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(1):12-14

[www.revistadepatologiaspiratoria.org](http://www.revistadepatologiaspiratoria.org)

1576-9895 / © 2022 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permalyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Figura 1.** Tomografía de tórax simple, lesión pulmonar cavitada de gran tamaño con nivel hidroaéreo localizada en llingula, asociada a hidroneumotórax izquierdo, neumomediastino y enfisema subcutáneo.

periférica<sup>2,3</sup>; hallazgos poco frecuentes son el derrame pleural, linfadenopatías mediastinales, derrame pericárdico y las cavitaciones pulmonares<sup>4</sup>.

Las lesiones pulmonares cavitadas son causadas predominantemente por infecciones bacterianas y fúngicas<sup>5</sup>, las enfermedades virales no tienen una asociación clara; a continuación, reportamos un caso de cavitación pulmonar asociada a enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en un hospital de especialidades de Quito (Ecuador), cuyo manejo permitió obtener resultados favorables en la evolución del paciente.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 46 años de edad, nacido y residente en Ambato (Ecuador), sin antecedentes patológicos personales, salvo una colecistectomía laparoscópica por colelitiasis; consumidor de tabaco con un índice paquetes/año de 10, consumidor de alcohol una vez por semana hasta llegar a la embriaguez durante aproximadamente 20 años.

El paciente consulta por alza térmica, disnea y astenia de cuatro días de evolución, a la exploración física destaca: temperatura 37,9 °C, frecuencia respiratoria (FR) 24/min, frecuencia cardíaca (FC) 89, tensión arterial (TA) 121/78, saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) 84%, fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) 0,21, Glasgow 15, disneico, auscultación y percusión diferida por uso de equipo de protección personal.

En las pruebas complementarias destaca leucocitos de 12,5 x 10<sup>9</sup>/l, neutrófilos 82%, hemoglobina 13,4 g/dl, hematocrito 42%, reacción en cadena de la polimerasa SARS-CoV-2 positivo y radiografía de tórax con infiltrado alveolar pulmonar bilateral, sugestivo de neumonía atípica.

Es ingresado a la unidad hospitalaria, recibiendo tratamiento con oxígeno suplementario, paracetamol, dexametasona y ampicilina/sulbactam con una evolución

favorable, siendo dado de alta hospitalaria tras 22 días de ingreso, con oxígeno domiciliario.

Reingresa por emergencia aproximadamente 20 días después del alta hospitalaria con cuadro clínico de dolor en hemitórax izquierdo de intensidad alta, acompañado de dificultad respiratoria progresiva sin mejoría con el aumento de oxígeno suplementario.

A la exploración física destaca: temperatura 37,1, FR 28/min, FC 86, TA 107/60, SatO<sub>2</sub> 99%, FiO<sub>2</sub> 0,6; Glasgow 15, disneico, taquipneico, con retracciones intercostales, a la auscultación con murmullo vesicular disminuido en campos izquierdos y crepitantes bibasales.

En las pruebas complementarias destaca una tomografía de tórax en la cual se identifica un neumotórax izquierdo del 50% aproximadamente, engrosamiento intersticial difuso que compromete el 70% del parénquima pulmonar y una bulla pulmonar dependiente de los segmentos lingulares de aproximadamente 10 x 6 cm con nivel hidroaéreo (Fig. 1).

Ante los hallazgos descritos y la situación clínica del paciente se decide colocación de drenaje pleural, en controles radiológicos posteriores persistía con neumotórax residual, por lo que se colocó un drenaje pleural adicional. La evolución posterior tiende al deterioro, con persistencia de taquipnea, taquicardia y desaturaciones, por lo cual se decide el manejo quirúrgico.

Se realiza toracoscopia videoasistida, donde se identifica gran neumatocele que compromete el lóbulo superior del pulmón izquierdo con contenido hemático en su interior; se reseca neumatocele, se toma muestras para microbiología y anatomía patológica; cultivos negativos en muestras, con histopatología compatible con neumatocele. Tras la intervención el paciente presenta una evolución favorable, siendo posible la retirada del drenaje pleural a las 72 horas.

En la radiografía de control se identifica un neumotórax marginal pequeño (Fig. 2) que no compromete la mecánica ventilatoria, siendo dado de alta a domicilio sin sintomatología respiratoria.



**Figura 2.** Radiografía simple de tórax, neumotórax marginal izquierdo pequeño.

## Discusión

Las cavitaciones pulmonares aparecen típicamente en el curso de enfermedades infecciosas bacterianas y fúngicas, existiendo asociación directa entre las neumonías, neumatoceles (*Staphylococcus aureus*)<sup>5-7</sup>, abscesos pulmonares, micosis pulmonares (aspergilosis pulmonar y micetomas) y cavitaciones tuberculosas; mientras que las bullas aparecen en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>5</sup>.

Las infecciones virales no tienen un vínculo claro con las cavitaciones pulmonares, sin embargo con el novel coronavirus se han reportado casos en los cuales coexisten neumatoceles, bullas y abscesos con la neumonía atípica causada por el SARS-CoV-2<sup>2,3,8</sup>, siendo aún desconocida la fisiopatología de estas lesiones.

El tratamiento de los neumatoceles (infecciosos o postraumáticos) es típicamente conservador, con manejo antibiótico y medidas de soporte<sup>5</sup>. En determinados casos en los cuales la función pulmonar se encuentra comprometida se puede optar por un manejo quirúrgico<sup>9</sup>.

En el presente caso se decidió optar por la cirugía tomando en cuenta los signos de respuesta inflamatoria, el compromiso ventilatorio y la falta de mejoría con el manejo convencional. El hábito tabáquico crónico, factor de riesgo conocido para el desarrollo de una patología pulmonar<sup>5</sup>, pudo haber contribuido en la presentación del neumatocele. Los cultivos del contenido resultaron negativos (habitual en estos casos)<sup>5</sup>, por lo cual la infección por el coronavirus pudo haber ocasionado la lesión o a su vez complicado una lesión preexistente.

El análisis histopatológico confirmó el diagnóstico de neumatocele, el cuadro tuvo una evolución favorable tras la intervención, permaneciendo asintomático tras el alta hospitalaria.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269-70.
2. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275-80.
3. Xu Y-H, Dong J-H, An W-M, Lv X-Y, Yin X-P, Zhang J-Z, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;80(4):394-400.
4. Karimian M, Azami M. Chest computed tomography scan findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Pol J Radiol.* 2021;86(1):e31-49.
5. Jamil AKA. Pneumatocele [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556146/?report=classic>
6. Kunyoshi V, Cataneo DC, Cataneo AJM. Complicated pneumonias with empyema and/or pneumatocele in children. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(2):186-90.
7. Caksen H, Oztürk MK, Uzüm K, Yüksel S, Ustünba HB. Pulmonary complications in patients with staphylococcal sepsis. *Pediatr Int.* 2006;42(3):268-71.
8. Zarifian A, Ghasemi Nour M, Akhavan Rezayat A, Rahimzadeh Oskooei R, Abbasi B, Sadeghi R. Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comprehensive meta-analysis of 9907 confirmed patients. *Clin Imaging.* 2021;70:101-10.
9. Shishido Y, Minami K, Sakanoue I, Takahashi Y, Hamakawa H. Large traumatic pneumatocele treated using video-assisted thoracoscopic surgery. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(6):1039-40.

## Fallo agudo de ventrículo derecho debido a microangiopatía

### *Right ventricle failure secondary to thrombotic microangiopathy*

Clara Jaqués-Andrés\*, Ignacio Fransi-Portela, María Mata-Martínez y Ana Esteban-Molina

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

#### Resumen

La microangiopatía trombótica tumoral pulmonar es una enfermedad infrecuente con un diagnóstico de elevada complejidad, que requiere una alta sospecha clínica. La detección precoz es importante debido al mal pronóstico en estadios avanzados. Presentamos el caso de un varón de 39 años ingresado en el hospital para estudio por tos, disnea progresiva, hipertensión pulmonar y adenopatías abdominales. Durante su ingreso sufrió parada cardiorrespiratoria que no respondió a maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas. El examen post mortem mostró hallazgos compatibles con microangiopatía trombótica tumoral pulmonar secundaria a adenocarcinoma gástrico en estadio avanzado.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar. Fallo de ventrículo derecho. Microangiopatía trombótica. Cáncer gástrico.

#### Abstract

Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy is an infrequent disease with a high complex diagnosis that requires high clinical suspicion. Early detection is important because of the poor prognosis in advanced stages. We introduce a case of a 39-year-old male admitted in hospital with symptoms of cough, progressively worsening dyspnea, pulmonary hypertension and abdominal adenopathies. During admission he suffered a cardiac arrest with no response to advanced cardiopulmonary resuscitation manoeuvres. Post mortem study revealed a pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy secondary to gastric adenocarcinoma in advanced stage.

**Keywords:** Pulmonary hypertension. Right ventricle failure. Thrombotic microangiopathy. Gastric cancer.

#### Introducción

La microangiopatía trombótica (MAT) cursa con una alteración del endotelio vascular y presenta unos hallazgos analíticos característicos: anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos en el frotis de sangre periférica, elevación de reticulocitos, lactato deshidrogenasa y trombocitopenia de intensidad variable. La MAT puede ser primaria o secundaria. Existen

múltiples entidades que pueden desencadenarla, siendo la causa más frecuente de MAT primaria el síndrome hemolítico urémico y la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o congénita. Algunos fármacos, síndrome HELLP, preeclampsia, glomerulopatías, trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, infecciones y neoplasias pueden dar lugar a la MAT<sup>1</sup>. La actuación en las primeras horas es crucial para mejorar el pronóstico, pudiendo

#### \*Correspondencia:

Clara Jaqués Andrés  
E-mail: clarajaques@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-10-2022

Fecha de aceptación: 12-01-2023

DOI: 10.24875/RPR.22000018

Disponible en internet: 03-03-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(1):15-17

[www.revistadepatologiarrespiratoria.org](http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org)

1576-9895 / © 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

beneficiarse de recambio plasmático precoz en algunos casos<sup>2</sup>.

## Observación clínica

Varón de 39 años, de origen asiático, sin antecedentes de interés, con clínica de tos no productiva en los últimos dos meses, en estudio previo en una clínica privada, objetivando hipertensión pulmonar ligera y sospecha de síndrome linfoproliferativo por adenopatías abdominales.

Acude a urgencias por disnea progresiva hasta hacerse de reposo, dolor precordial y esputos hemoptoicos en la última semana. Además, refiere astenia y pérdida de peso no ponderada.

En la exploración física destaca taquipnea con saturación de oxígeno > 95% con gafas nasales a bajo flujo. Resto sin alteraciones.

Analítica sanguínea en la que destaca: leucocitosis 43,000/mm<sup>3</sup>, trombopenia 70,000/mm<sup>3</sup>, seriación de troponinas positiva 1.<sup>a</sup> TnT 176 ng/l, 2.<sup>a</sup> 427 ng/l. Extensión sangre periférica con esquistocitos. Perfil de hemólisis positivo con Coombs directo negativo.

Electrocardiograma: ritmo sinusal sin alteraciones de la repolarización.

Ecocardiograma: ventrículo derecho (VD) dilatado con hipocontractilidad de segmentos medio-basales. Excursión sistólica del plano lateral del anillo tricúspideo (TAPSE) 16 mm. Desde acceso subcostal impresión de hipertrofia VD. Insuficiencia tricúspidea grado moderado-severo. Hipertensión arterial pulmonar estimada 75 mmHg.

Angiografía por tomografía computarizada (TC) torácica: no se observan defectos de repleción endoluminales en las arterias pulmonares. Dilatación del tronco de la arteria pulmonar (31 mm) que sugiere hipertensión pulmonar. Cardiomegalia a expensas de cavidades derechas. Áreas de afectación en vidrio deslustrado parcheadas y confluentes en ambos pulmones, de distribución perihiliar y simétrica, de predominio en lóbulos superiores, que se acompañan de pequeños nódulos mal definidos.

TC abdominal: adenopatías en ligamento gastroesplénico, hilio hepático, mesentéricas y retroperitoneales.

Ingresa en planta de hospitalización con la sospecha diagnóstica de MAT secundaria a probable cuadro infeccioso o neoplásico a estudio junto con cuadro de hipertensión pulmonar de origen incierto.

A las 24 horas de ingreso hospitalario, el paciente desarrolla insuficiencia respiratoria aguda, que desencadena

una parada cardiorrespiratoria sin respuesta a reanimación cardiopulmonar.

En estudio *post mortem* se evidenció como lesión principal un adenocarcinoma gástrico difuso con patrón de linitis plástica extensamente diseminado. Ganglios linfáticos regionales, hiliares pulmonares bilaterales, mediastínicos, mesentéricos, paraaórticos e iliacos derechos infiltrados por carcinoma con morfología en anillo de sello. Parénquima pancreático y pulmonar con nidos tumorales aislados y ocupación de la luz de vasos linfáticos por nidos de células neoplásicas. Trombos tumorales en arterias y arteriolas pulmonares junto con proliferación fibrocelular y fibromuscular intimal con estenosis de la luz de estas, todo ello compatible con MAT tumoral pulmonar (MTTP).

## Discusión

La MTTP es una enfermedad rara, identificada en el 0.9 a 3.3% de pacientes adultos con tumores malignos extratorácicos<sup>3</sup>. Es una causa poco común de hipertensión pulmonar secundaria, de rápida evolución, mediada por la migración de embolismos neoplásicos altamente trombogénicos hacia la circulación vascular pulmonar. El tumor primario más frecuente con el que se relaciona es el adenocarcinoma gástrico<sup>4</sup>. Se trata de un cuadro de elevada mortalidad, con sintomatología inicial insidiosa y una evolución rápidamente progresiva<sup>5</sup>.

La patogenia se debe a la diseminación de émbolos tumorales hacia los vasos pulmonares, lo cual desencadena reacciones inflamatorias locales que obliteran el calibre vascular y conllevan la aparición de un cuadro de hipertensión pulmonar. Las manifestaciones clínicas son tos, disnea progresiva y ocasionalmente expectoración hemoptoica junto con aparición de fenómenos hemolíticos intravasculares. A diferencia de la púrpura trombocitopénica trombótica, uno de los diagnósticos diferenciales, la disminución del ADAMTS-13 es menos marcada o inexistente<sup>6</sup>. A nivel radiológico destaca la ausencia de enfermedad tromboembólica en grandes vasos pulmonares, con aparición en la TC de patrones inespecíficos en vidrio deslustrado y nodularidad centrolobulillar, pudiendo coexistir con signos de linfangitis carcinomatosa y manifestaciones radiológicas propias de la neoplasia original. La progresión clínica es variable, habitualmente de varios meses de evolución. El cuadro establecido implica un fallo cardíaco derecho que desemboca en un colapso circulatorio en estadios finales. Una vez aparece hipoxemia en reposo la supervivencia es de escasas semanas



o incluso días<sup>6</sup>. Existe poca evidencia científica en torno al tratamiento, estando las actuaciones dirigidas hacia el control de la hipertensión pulmonar (vasodilatadores pulmonares) y a la reversión del mecanismo causal. Dentro de este último, además del tratamiento quimioterápico, el empleo de fármacos inmunomoduladores como el imatinib o el bevacizumab podrían disminuir la mortalidad en estadios finales, incluso conseguir supervivencias de casi un año en neoplasias susceptibles<sup>5</sup>.

Nos parece relevante la difusión de esta entidad por su difícil manejo y diagnóstico. La MAT puede ser la carta de presentación de la patología tumoral<sup>7</sup>, requiriendo una elevada sospecha clínica. En una reciente revisión, el 79% de los casos de MTTP fueron diagnosticados *post mortem*. La evolución es rápida y el pronóstico infausto, con una mediana de tres semanas desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento<sup>6</sup>. Un diagnóstico precoz y un tratamiento combinado pueden mejorar el cuadro clínico y prolongar la supervivencia en casos seleccionados<sup>8</sup>.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

1. Contreras E, de la Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med Clin (English Ed)*. 2015;144(7):331.e1-331.e13.
2. Romero S, Sempere A, Gómez-Seguí I, Román E, Moret A, Jannone R, et al. Guía práctica de tratamiento urgente de la microangiopatía trombótica. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(3):123.e1-123.e9.
3. Yao DX, Flieder DB, Hoda SA. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: An often missed antemortem diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(2):304-5.
4. Gainza E, Fernández S, Martínez D, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(24):359-63.
5. Price LC, Wells AU, Wort SJ. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(5):421-8.
6. Godbole RH, Saggarr R, Kamangar N. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Pulm Circ*. 2019;9(2):2045894019851000.
7. Gorospe Sarasúa L, Ureña-Vacas A, García-Santana E. Radiological diagnosis of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: A non-bronchial cause of «Tree-in-Bud» pattern on computed tomography. *Arch Bronconeumol (English Ed.)*. 2016;52(12):621-2.
8. Higo K, Kubota K, Takeda A, Higashi M, Ohishi M. Successful antemortem diagnosis and treatment of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Intern Med*. 2014;53(22):2595-9.



## Larva currens secundaria a corticoterapia. Reporte de un caso

### Larva currens secondary to corticotherapy. Case report

Katuska H. Liendo-Martínez<sup>1,2\*</sup>, Rosa Gómez-García<sup>1</sup>, Cristhian Correa-Gutiérrez<sup>1,2</sup>,  
Cristina Sánchez-Fernández<sup>1,2</sup>, Luis Puente-Maestu<sup>1,2</sup> y Javier de-Miguel-Díez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España

#### Resumen

La infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV2) tuvo un tratamiento debatido debido a la incógnita sobre su patogenia, que con el pasar del tiempo se aclaró evidenciándose un componente inflamatorio, siendo la corticoterapia una opción terapéutica. En pacientes con corticoides es primordial conocer las posibles reacciones colaterales por su efecto inmunosupresor. Presentamos el caso de un varón de origen ecuatoriano, de 48 años, que tras infección por SARS-CoV-2 tratada con corticoides presentó exantema serpiginoso que tras serología para *Strongyloides stercoralis* se confirmó el diagnóstico de larva currens.

**Palabras clave:** Larva currens. *Strongyloides stercoralis*. SARS-CoV-2. Caso clínico.

#### Abstract

The infection by the new coronavirus (SARS-CoV-2) had in its beginnings a debated treatment, due to the unknown about its pathogenesis, which with the passage of time was clarified evidencing an inflammatory component. Corticosteroid therapy showed as a therapeutic option. In patients with corticosteroids it is essential to know the possible side reactions due to their immunosuppressive effect. We present the case of a 48-year-old male from Ecuador, who after infection by SARS-CoV-2 treated with corticosteroids, suffering as a complication the appearance of a serpiginous rash in the lumbar region. Due to its migratory history, serology for *Strongyloides stercoralis*, the diagnosis of currens larva was confirmed.

**Keywords:** Larva currens. *Strongyloides stercoralis*. SARS-CoV-2. Case report.

#### Caso clínico

Varón de 48 años, natural de Ecuador, residente en España desde hace 10 años, con antecedentes de esferocitosis y esplenectomía. Acude al servicio de urgencias de nuestro centro por un cuadro de 1 día de evolución, caracterizado por malestar general, tos seca y fiebre de 38 °C. A su llegada al hospital se evidencian,

en la analítica sanguínea, leucocitopenia y elevación de los reactantes de fase aguda. En la radiografía de tórax se observan opacidades bilaterales compatibles con bronconeumonía bilateral, y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2 resulta positiva. Por todo ello se decide su ingreso y se inicia tratamiento con remdesivir y dexametasona (a dosis de 6 mg al día). Al cuarto día de inicio de los síntomas (tercer día

#### \*Correspondencia:

Katuska H. Liendo-Martínez  
E-mail: kati\_552@hotmail.com

Fecha de recepción: 30-10-2022

Fecha de aceptación: 27-01-2023

DOI: 10.24875/RPR.22000023

Disponible en internet: 03-03-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(1):18-20

[www.revistadepatologiarrespiratoria.org](http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org)

1576-9895 / © 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

desde el ingreso) comienza a presentar empeoramiento respiratorio con necesidad de aumento del aporte de oxígeno, por lo que se pautan pulsos de dexametasona de 40 mg al día durante 4 días, con esquema descendente posterior. Al tercer día de comenzar esta pauta, el paciente presenta una erupción serpiginosa y pruriginosa en el tronco, que describe como intermitente, apareciendo y desapareciendo a lo largo del día. En vista de los antecedentes migratorios del paciente, se solicita serología para *Strongyloides stercoralis*, que resulta positiva, y se establece el diagnóstico de larva *currens*. Se inicia tratamiento con ivermectina y se suspende el tratamiento con corticoides, desapareciendo las lesiones cutáneas.

## Discusión

En diciembre de 2019 se detectaron en Wuhan, China, numerosos casos con diagnóstico de neumonía con muy mala evolución<sup>1</sup>, que sería designada en febrero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud con el nombre de COVID-19<sup>2</sup>. El virus se propagó por todo el mundo originando una crisis sanitaria, siendo su tratamiento de difícil abordaje debido al desconocimiento de una clara patogénesis<sup>3,4</sup>.

Por el amplio espectro de potenciales complicaciones que puede conllevar el uso de corticoides sistémicos, su empleo fue bastante debatido, pero rápidamente se globalizó dado el gran componente inflamatorio que se ha evidenciado en esta infección<sup>5</sup>.

Son muchas las complicaciones derivadas del tratamiento con corticoides, la mayoría ampliamente conocidas. Sin embargo, como España es una zona no endémica para enfermedades tropicales, en nuestro país podrían pasar desapercibidas enfermedades menos comunes, pero prevenibles, como pueden ser las reactivaciones de *S. stercoralis*<sup>6</sup>.

*S. stercoralis* es un nematodo que causa parasitosis en los humanos. Tiene un ciclo bastante complejo que finaliza con el depósito de las larvas en el intestino delgado<sup>7,8</sup>, originando una infección latente crónica que podría durar décadas. Dicha infección puede cursar de forma asintomática, pero es posible una reactivación de los síntomas en momentos de inmunosupresión, como podría ser durante un tratamiento con corticoides<sup>5-8</sup>.

La reactivación de *Strongyloides* puede cursar como una infección cutánea denominada larva *currens*, que se caracteriza por una urticaria serpiginosa y pruriginosa de predominio en el tronco, las nalgas y las ingles. Otras posibles manifestaciones son gastroenteritis

aguda e incluso un síndrome malabsortivo<sup>7</sup>. Una manifestación menos frecuente, aunque potencialmente mortal, es la hiperinfección por *Strongyloides* o estrongiloidiasis diseminada, que es considerada como una complicación iatrogénica mortal del tratamiento con corticoides en zonas endémicas. Esta condición ocurre cuando existe un aumento desproporcionado de la reproducción de la larva y esta migra a un órgano no comúnmente afectado en su ciclo habitual<sup>9</sup>.

Debido a la alta tasa en España de migrantes procedentes de zonas endémicas para *S. stercoralis*, recomendamos encarecidamente la realización de un cribado en pacientes con factores de riesgo que vayan a recibir tratamiento inmunosupresor. Aunque la mayoría de las manifestaciones de la reinfección son asintomáticas o poco sintomáticas, como en el caso de nuestro paciente, la posibilidad de presentar una enfermedad diseminada con una alta tasa de mortalidad<sup>10</sup> obliga a descartar una infección latente, con realización de serologías o aislamiento en heces. Incluso existen recomendaciones de realizar una estrategia terapéutica preventiva con ivermectina en pacientes de centros hospitalarios que no tengan disponibilidad de realizar pruebas diagnósticas y que requieran un tratamiento inminente con corticoides<sup>6</sup>.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado del paciente referido en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514-23.
2. Tedros A. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. (Consultado el 05-10-2022.) Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
3. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020;192:E756-67.
4. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
5. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:18.
6. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone: a potential strategy to avoid steroid-related Strongyloides hyperinfection. *JAMA*. 2020;324:623-4.
7. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1040-7.
8. Weisenberg SA. Chronic strongyloidiasis with recurrent asthma exacerbations and steroid-associated 'hives'. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017221877.
9. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, Paulson N, McManus D, Campbell S, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:1590-2.
10. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, Castelnuovo F, Cristini G, Matteelli A, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection*. 2021;49:539-42.

## Situación del trasplante pulmonar en el Perú durante el periodo 2010-2020

### *Situation of lung transplantation in Peru during the period 2010-2020*

Piero Castillo-Gutierrez<sup>1\*</sup>, Arturo Duran-Pecho<sup>1</sup>, Anna Paredes<sup>2</sup> y Henry Figueroa-Apestequi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Científica de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; <sup>3</sup>Servicio de Neumología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú

#### Sr. Editor

El trasplante pulmonar (TP) es un procedimiento quirúrgico indicado en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica progresiva e irreversible<sup>1</sup>. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis quística y la hipertensión pulmonar son las patologías más frecuentes por las cuales se realiza un TP<sup>1,2</sup>. Existen criterios establecidos para decidir a los donantes y receptores de TP. El promedio actual de supervivencia luego de un TP alcanza hasta los 6.2 años, además de una mejora en la calidad de vida<sup>1,2</sup>.

Anualmente se registran más de 4,600 TP en el mundo, de los cuales más del 90% se realizaron en Norte América y Europa<sup>1</sup>. Según el Observatorio Global de Donación y Trasplante (GODT, por sus siglas en inglés) entre los años 2010-2020 el mayor número de TP realizados en Sudamérica está encabezado por Brasil y Argentina, mientras que Perú y Ecuador fueron los países que menos TP realizaron<sup>3</sup> (Tabla 1). La cantidad de trasplantes realizados en Perú según el GODT fue de 23<sup>3</sup>. El pulmón es el órgano que menos se trasplanta en el país, siendo el primero el trasplante de córneas<sup>4</sup>.

La cantidad de TP realizados puede estar vinculado a asuntos legales. La legislación peruana establece un consentimiento explícito para la donación de órganos,

es decir, el paciente en vida debe decidir donar órganos y debe quedar registrado en una tarjeta de donación o cualquier documento escrito<sup>4</sup>. Otros países como Argentina, Uruguay y Colombia establecen un consentimiento de presunción legal de donación en la que el Estado asume una autorización implícita de la donación de órganos siempre y cuando el paciente no haya manifestado su rechazo en vida<sup>4,5</sup>. Aunque la legislación en un país podría determinar la cantidad de donación de órganos, algunos estudios no establecen una relación entre estas variables<sup>1,6</sup>.

La concienciación de la población sobre la donación de órganos es otro factor que influye en la cantidad de TP y de otros órganos<sup>7</sup>. En el Perú existen dos o tres donantes por cada millón de habitantes, originando que la cantidad de pacientes en lista de espera supere a la cantidad de donantes<sup>4</sup>. Para el 2017 la tasa de donantes en el Perú por cada millón de habitantes fue de 1.3; un número muy inferior en comparación con otros países de la región<sup>4</sup>. Además, para el 2013 el Perú tenía el mayor porcentaje de familias que se oponían a la donación de órganos, con un 63.3%<sup>5</sup>.

La falta de equipos multidisciplinares capacitados para la realización de TP, además de pocos centros dedicados a estos procedimientos, limitarían la cantidad de TP realizados principalmente en países en desarrollo<sup>7</sup>. El Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, ubicado en Lima, es la única institución en el

#### \*Correspondencia:

Piero Castillo-Gutiérrez  
E-mail: gjo2castillo98@gmail.com

Fecha de recepción: 23-07-2022  
Fecha de aceptación: 04-11-2022  
DOI: 10.24875/RPR.22000003

Disponible en internet: 03-03-2023  
Rev Pat Resp. 2023;26(1):21-23  
[www.revistadepatologiarrespiratoria.org](http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org)

1576-9895 / © 2022 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1.** Número de trasplantes pulmonares realizados en países latinoamericanos (2010-2020)

País	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Argentina	42	26	32	36	42	46	34	42	44	36	21	401
Brasil	60	48	81	134	67	74	92	112	121	106	65	960
Chile	9	27	23	31	33	16	19	17	13	21	20	229
Colombia	6	4	13	8	10	17	16	24	17	28	12	155
Ecuador	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	2
Perú	1	4	3	3	-	2	4	1	4	1	1	24
Uruguay	2	1	6	-	-	-	3	6	5	5	4	32
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>110</b>	<b>158</b>	<b>212</b>	<b>152</b>	<b>155</b>	<b>168</b>	<b>202</b>	<b>205</b>	<b>198</b>	<b>123</b>	<b>1,803</b>

Adaptada de Global Observatory on Donation and Transplantation, 2021<sup>8</sup>.

Perú autorizada para la realización de TP y pertenece al sector público.

La pandemia por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha tenido un impacto en los programas de TP. En la [tabla 1](#) se puede observar que para el año 2020 la cantidad de TP realizados en todos los países disminuyeron, excepto en el Perú. La pandemia ha afectado los procedimientos administrativos y el tiempo de espera para la donación de órganos. Así también, la misma infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en los donantes y/o receptores ha generado dudas sobre la susceptibilidad o mayor riesgo de complicaciones en el futuro en estos pacientes<sup>8</sup>.

El proceso administrativo para una adecuada y oportuna identificación y notificación de donantes también tendría un impacto en la cantidad de TP<sup>9</sup>. En el 2021, la Dirección General de Donaciones, Trasplantes y Banco de Sangre, el máximo ente rector en temas de donación y trasplantes de órganos en el Perú, estableció la creación de las Unidades Procura<sup>10</sup>. Estas permitirían optimizar el proceso de donación por medio de un sistema de control y seguimiento de potenciales donantes.

En conclusión, mejorar la situación actual respecto a la donación y trasplantes de órganos en el Perú implica realizar cambios en aspectos administrativos, sociopolíticos y de infraestructura en salud.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- van der Mark SC, Hoek RAS, Hellemons ME. Developments in lung transplantation over the past decade. *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):190132.
- Meyer KC. Recent advances in lung transplantation. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1684.
- Global Observatory on Transplantation and Donation [Internet]. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes; 2021 [citado: 26 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/>
- Congreso de la República del Perú. Donación de órganos y tejidos en el Perú [Internet]. Lima: Departamento de Investigación y Documentación Parlamentaria; 2018 [citado: 26 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con5\\_uibd.nsf/FE22C6CCDCE499B505258330007B40DE/\\$FILE/DONACI%C3%93N-C3%93RGANOS-TEJIDOS-PER%C3%9A.pdf](https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con5_uibd.nsf/FE22C6CCDCE499B505258330007B40DE/$FILE/DONACI%C3%93N-C3%93RGANOS-TEJIDOS-PER%C3%9A.pdf)
- Congreso de la República del Perú. Donación y trasplante de órganos en el Perú [Internet]. Lima: Departamento de Investigación y Documentación Parlamentaria; 2015 [citado: 26 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4\\_uibd.nsf/B312DC51FFACEE770525805A005E72AD/%24FILE/INFIN-VES83-2014-2015.pdf](https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/B312DC51FFACEE770525805A005E72AD/%24FILE/INFIN-VES83-2014-2015.pdf)
- Sharif A. Presumed consent will not automatically lead to increased organ donation. *Kidney Int.* 2018;94(2):249-51.
- Nguyen AT, Brzezinski M, Chen J, Nguyen NV, Dinh LV, Kukreja J. Lung transplant programs in developing countries: challenges, solutions, and outcomes. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020;25(3):299-304.

8. Barrecheguren M, Sáez-Giménez B. Lung transplantation in the COVID Era: Impact and new paradigms. Arch Bronconeumol. 2021;57:19-20.
9. European Committee (Partial Agreement) on Organ Trasplantation (CD-P-TO). Guía para la calidad y la seguridad de órganos para el trasplante. 6.ª edición [Internet]. Consejo de Europa: EDQM; 2016 [citado: 25 de octubre de 2022]. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-02/0000001542cnt-guia-calidad-organos-trasplante.pdf>
10. Congreso de la República del Perú. Norma Técnica de Salud para la Procura de Órganos y Tejidos Humanos [Internet]. Lima: Dirección de Donaciones y Trasplantes de la Dirección General de Donaciones, Trasplantes y Banco de Sangre - DIGDOT; 2021 [citado: 26 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1968919/NTS%20N%C2%B0%20176-MINSA-2021-DIGDOT%20Norma%20T%C3%A9cnica%20de%20Salud%20para%20la%20Procura%20de%20%C3%93rganos%20y%20Tejidos%20Humano.pdf>



## Incidencia de la patología tumoral en pacientes con fibrosis quística en la Comunidad de Madrid

### *Incidence of tumour pathology in patients with cystic fibrosis in the Community of Madrid*

M.<sup>ª</sup> Teresa Tejedor-Ortiz<sup>1\*</sup>, Rosa Nieto-Royo<sup>2</sup>, Luis Maíz-Carro<sup>2</sup>, Rosa M. Girón-Moreno<sup>3</sup>, Ester Zamarrón-de-Lucas<sup>4</sup>, Concepción Prados-Sánchez<sup>4</sup> y Layla Diab-Cáceres<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de octubre; <sup>2</sup>Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; <sup>3</sup>Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa; <sup>4</sup>Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz; <sup>5</sup>Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética de la raza caucásica más letal. Está causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR), con una herencia autosómica recesiva, y afecta principalmente al aparato respiratorio, digestivo y reproductor.

Algunos estudios sugieren un riesgo aumentado de cáncer en estos pacientes, especialmente de cáncer de tracto digestivo y más específicamente de carcinoma colorrectal. Cabe destacar que este riesgo es mayor en los pacientes que recibieron un trasplante<sup>1</sup>. Actualmente se recomienda comenzar el cribado de carcinoma colorrectal a la edad de 40 años en pacientes con FQ y a los 30 años de edad, o en los dos años siguientes a la cirugía en el caso de pacientes trasplantados<sup>2</sup>.

Gracias a los nuevos tratamientos moduladores del CFTR, la esperanza de vida de estos pacientes es mayor. Los últimos datos de los registros americano, británico y canadiense de pacientes con FQ indican que la edad media de supervivencia prevista para pacientes con FQ nacidos alrededor de 2020 es de 54 años, con leves variaciones en función de la región. Con ello es posible que se ponga de manifiesto una predisposición a la malignidad, antes oculta por la corta duración de la vida de estos pacientes<sup>3-5</sup>.

Presentamos un estudio descriptivo y retrospectivo, cuyo objetivo ha sido evaluar la incidencia de patología tumoral de todos los pacientes adultos con FQ en seguimiento en las cuatro unidades de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital Universitario de la Princesa y Hospital Universitario La Paz). Para ello, se recogieron características clínico-demográficas, función pulmonar, número de exacerbaciones respiratorias e historia oncológica (tipo de cáncer, estadio, curación y recidivas de la enfermedad) de aquellos que presentaron a lo largo de su seguimiento alguna patología tumoral, recogiendo todo ello en una base de datos única. Se ha utilizado el paquete informático SPSS v24 para realizar los cálculos estadísticos.

Durante el periodo de seguimiento de 10 años, desde el año 2012 hasta el año 2022, se diagnosticó de neoplasia a 8 pacientes de un total de 370 adultos FQ con seguimiento en las unidades participantes.

La incidencia de patología tumoral en nuestra muestra fue del 2%. La mitad de los pacientes fueron varones y la mitad mujeres, cuya media de edad fue de 35 ± 10 años y la media de edad al diagnóstico fue de 29 años. Un 75% de los pacientes eran insuficientes pancreáticos y un 50% tenía diabetes

**\*Correspondencia:**

M.<sup>ª</sup> Teresa Tejedor-Ortiz  
E-mail: maite.tejedor.93@gmail.com

Fecha de recepción: 13-08-2022  
Fecha de aceptación: 04-01-2023  
DOI: 10.24875/RPR.22000009

Disponible en internet: 03-03-2023  
Rev Pat Resp. 2023;26(1):24-26  
[www.revistadepatologiarrespiratoria.org](http://www.revistadepatologiarrespiratoria.org)

1576-9895 / © 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1.** Características de las neoplasias diagnosticadas en pacientes con fibrosis quística en la comunidad de Madrid

Paciente	Edad diagnóstico	Neoplasia	Estadio	Tratamiento recibido	Curación	Fallecimiento y causa
1	41	Adenocarcinoma de páncreas	IV	QT	No	Sí, a los 24 años de edad (año 2017) Adenocarcinoma de páncreas
2	36	Seminoma testicular	I	Cirugía + QT	Sí	No
3	22	Seminoma testicular	I	Cirugía	Sí	No
4	24	Carcinoma epidermoide de labio	IV	Cirugía	Sí	No
5	37	Neoplasia mucinosa de apéndice cecal	I	Cirugía	Sí	No
6	30	Carcinoma de tiroides	I	Cirugía	No	Sí, a los 41 años de edad (año 2022) Neumonía COVID-19
7	25	Carcinoma de tiroides	I	Cirugía	Sí	No
8	21	Carcinoma de tiroides	II	Cirugía	Sí	No

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; QT: quimioterapia.

relacionada con la FQ. Ninguno de los pacientes tenía algún factor de riesgo añadido conocido para el desarrollo de neoplasias.

El tumor más frecuente en nuestra serie fue el carcinoma papilar de tiroides (37,5%). La mayoría de los tumores fueron diagnosticados en estadios iniciales, pues la mitad de los pacientes registrados se encontraban en un estadio I, encontrándose únicamente 2 de los 8 pacientes (25%) en un estadio IV. Por este motivo, 6 de los 8 pacientes (75%) fueron tratados con cirugía y dos pacientes recibieron quimioterapia. Durante el periodo de seguimiento fallecieron dos pacientes (28,6%), un paciente recibió un trasplante pulmonar y otro un trasplante hepático. Las características y evolución de los pacientes diagnosticados se recogen en la [Tabla 1](#).

En la literatura hay estudios que describen mayor riesgo de cáncer en pacientes con FQ, especialmente de carcinoma colorrectal<sup>6,7</sup>. Sin embargo un estudio sueco de más de 20 años de seguimiento observó mayor riesgo de cáncer de tiroides y otros como el renal y de piel no melanoma<sup>8</sup>. El análisis del registro estadounidense publicado en 2013, que incluía más de 40.000 pacientes, refleja un incremento en el riesgo, además de cáncer de tracto digestivo, de cáncer testicular y hematológico<sup>9</sup>. En nuestra serie la patología tumoral más frecuente fue el cáncer de tiroides seguida del cáncer testicular. La incidencia del carcinoma de tiroides en España en el año 2022 se estima aproximadamente en

un 0,013% y del carcinoma testicular en un 0,003%<sup>10</sup>. La incidencia en 2015 en la comunidad de Madrid publicada de ambas neoplasias fue del 0,0018 y 0,001 respectivamente<sup>11</sup>.

Este aumento de la incidencia en la población FQ podría deberse a la mayor radiación recibida por las pruebas diagnósticas realizadas frecuentemente a edades tempranas. Otra posibilidad es que en esta población haya un sesgo de vigilancia debido al seguimiento médico estrecho que reciben.

Respecto al aumento de riesgo de cáncer del tracto digestivo en la FQ, podría deberse a que las afecciones relacionadas con la FQ, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico o la diabetes, son por sí solas factores de riesgo ya establecidos de malignidad. Además, podría influir la alta ingesta en grasas y baja en fibra que se recomienda de forma tradicional a los pacientes con FQ por el elevado consumo calórico o la deficiencia de vitamina D causada por una absorción deficiente de las vitaminas liposolubles.

Aun así, no es posible excluir mecanismos genéticos y son necesarios más estudios para comprender si el gen *CFTR* podría ser modificador del riesgo de cáncer<sup>12</sup>.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(2):122-9.
2. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force. Cystic fibrosis colorectal cancer screening consensus recommendations. *Gastroenterology.* 2018;154(3):736-45.e14
3. Cystic Fibrosis Foundation. 2021 Patient registry annual data report [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation; 2022. Disponible en: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
4. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2020 [Internet]. UK Cystic Fibrosis Registry; diciembre 2021 [actualizada: marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2022-03/2020%20Annual%20data%20report%20-%20Version%203.pdf>
5. Australian Cystic Fibrosis Data Registry. Annual report 2020 [Internet]. Monash University, Cystic Fibrosis Australia; 2021. Disponible en: <https://www.cysticfibrosis.org.au/getmedia/84536037-f04e-4cf3-b34c-f34031f-bf995/ACFDR-2020-Annual-Report-V1-1.pdf.aspx>
6. Neglia JP, Weillinski CL, Warwick WJ. Cancer risk among patients with CF. *J Pediatr.* 1991;119:764-6.
7. Johannesson M, Askling J, Montgomery SM, Ekblom A, Bahmanyar S. Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first-degree relatives. *Int J Cancer.* 2009;125(12):2953-6.
8. Sheldon CD, Hodson ME, Carpenter LM, Swerdlow AJ. A cohort study of CF and malignancy. *Br J Cancer.* 1993;68:1025-8.
9. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(2):122-9.
10. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022 [Internet]. SEOM; 2022. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf)
11. Zorrilla Torras B, Parra Blázquez D, Moñino Zubia D, Aragonés Sanz N. Estimación de la incidencia del cáncer en la Comunidad de Madrid en 2015. *REMASP.* 2019;1(6):1-8.
12. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cancer in Cystic Fibrosis: A narrative review of prevalence, risk factors, screening, and treatment challenges: Adult cystic fibrosis series. *Chest.* 2022;161(2):356-64.