



Revista de PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Vol. 26 • N.º 4 • Octubre-Diciembre 2023

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

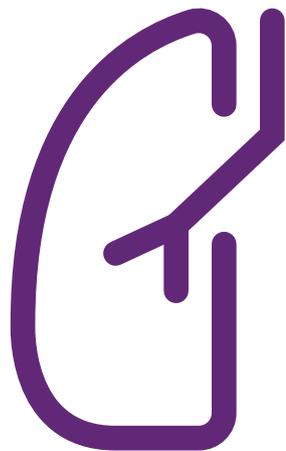
www.revistadepatologiarespiratoria.org

Indexada en / *Indexed in*: DOAJ, Scopus, ME, IBECs, Bibliovigilance

Órgano oficial de:



PERMANER
www.permanyer.com



Revista de PATOLOGÍA RESPIRATORIA



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

Indexada en / Indexed in:
DOAJ, Scopus, ME,
IBECs, Bibliovigilance

Vol. 26 • N.º 4 • Octubre-Diciembre 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

Mª 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

Mª 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 Gongunutta

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

ISSN: 1576-9895
e-ISSN: 2173-920X
Ref.: 7133AB224



www.permanyer.com

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, fotocopiando, 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.

Fisioterapia respiratoria en la EPOC: disciplina sanitaria basada en la evidencia científica

Respiratory physiotherapy in COPD: health discipline based on scientific evidence

Ana Balañá-Corberó^{1,2*} y Juana Martínez-Llorens^{1,2,3,4}

¹Servicio de Neumología, Barcelona; ²Unidad Multidisciplinar de ELA. Hospital del Mar, Barcelona; ³CEXS, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona; ⁴CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), ISC III, Madrid, España

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes asociados a una limitación progresiva y poco reversible del flujo aéreo¹. La EPOC constituye un importante desafío de salud pública mundial. Actualmente es la tercera causa de muerte en todo el mundo y representa un importante número de fallecimientos prematuros debido a la propia enfermedad o a sus complicaciones^{2,3}. La prevalencia de la EPOC es de un 10% en la población adulta de los países desarrollados⁴; en nuestro país es de aproximadamente un 12%⁵. Además, se prevé que aumente en los próximos años¹.

Uno de los pilares del manejo no farmacológico de los pacientes con EPOC es la rehabilitación respiratoria, que ha demostrado una reducción en la mortalidad y en los reingresos hospitalarios además de mejoría de la disnea, de la tolerancia al ejercicio y de la calidad de vida¹. La rehabilitación respiratoria incluye entrenamiento al esfuerzo, educación y normas de autocuidado para realizar las actividades de la vida diaria¹. Los programas de entrenamiento de los músculos inspiratorios añadidos a la rehabilitación respiratoria mejoran la fuerza muscular, pero no la disnea, y no tienen impacto en la calidad de vida de los pacientes con EPOC¹. El entrenamiento de los músculos inspiratorios se realiza con un dispositivo que ofrece una resistencia de inhalación regulada en función de la presión inspiratoria

máxima o de la resistencia durante la inspiración. El entrenamiento de los músculos respiratorios, tanto inspiratorios como espiratorios, es una técnica dentro del arsenal terapéutico que utilizan los fisioterapeutas respiratorios. Otras técnicas son la espiración activa, la respiración profunda y lenta, la respiración con los labios fruncidos, las técnicas de relajación y el posicionamiento corporal, así como las respiraciones diafragmáticas⁶.

En el artículo de Sánchez-Lozano et al.⁷ realizan una revisión, siguiendo la declaración PRISMA, de todos los ensayos clínicos aleatorizados controlados centrados en el efecto de las técnicas de respiración, en concreto la respiración diafragmática, sobre la disnea de pacientes con EPOC. Los autores concluyen que la respiración diafragmática no es una técnica útil para mejorar la disnea de estos pacientes. Estos resultados son concordantes con los de la revisión realizada en 2004 por Gosselink⁶, quien también concluye que la respiración diafragmática no es una técnica efectiva en los pacientes con EPOC. Sin embargo, creemos que este artículo debería hacernos reflexionar sobre el papel actual de una disciplina sanitaria como es la fisioterapia respiratoria integrada siempre dentro de un abordaje multidisciplinario.

Por otra parte, la metodología utilizada en el trabajo demuestra que solo 3 de los 95 artículos seleccionados

*Correspondence:

Ana Balañá

E-mail: abalana@parcdesalutmar.cat

1576-9895 / © 2023 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/>).

Received: 07-11-2023

Accepted: 16-11-2023

DOI: 10.24875/RPR.M23000014

Disponible en internet: 11-12-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(4):103-104

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

inicialmente corresponden a ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Por lo tanto, es imprescindible mejorar la evidencia mediante ensayos clínicos bien diseñados y robustos científicamente sobre los diferentes tratamientos de fisioterapia respiratoria que se aplican a los enfermos con patología pulmonar, tanto en las salas de hospitalización como de manera ambulatoria.

También se analiza el efecto de la respiración diafragmática sobre la disnea en los pacientes con EPOC. El grado de disnea es un síntoma y, por ende, esto limita que sea un buen factor pronóstico en los pacientes con EPOC^{8,9}. En los estudios que analizan la efectividad de las técnicas de respiración deberían evaluarse resultados cuantificables y objetivos⁶, pero también su efecto sobre la calidad de vida y las actividades diarias de los pacientes¹. Habría sido interesante que los autores hubieran estudiado la efectividad de la respiración diafragmática en los pacientes con EPOC sobre otras variables objetivas y cuantificables, como por ejemplo la capacidad inspiratoria.

Por último, este trabajo nos permite explorar nuevos caminos en cuanto a la adecuación de las técnicas de respiración en los pacientes con EPOC. En estos, como comentan Sánchez-Lozano et al.⁷, se produce una alteración en la mecánica pulmonar, implicando un aplanamiento del diafragma, con lo cual la presión inspiratoria necesaria para cada ciclo respiratorio está cerca de la fuerza máxima que puede generar el diafragma. Este hecho se ha postulado que puede ser percibido por el paciente como una sensación de disconfort durante la ventilación⁶. Gosselink⁶ plantea que, en los pacientes con EPOC, las técnicas de fisioterapia respiratoria para modificar el patrón respiratorio deberían enfatizar en una reducción de la relación entre el tiempo inspiratorio y el tiempo total de la respiración, fundamentalmente a expensas del incremento de la espiración. Como segundo abordaje estarían las técnicas de fisioterapia respiratoria que incrementan la fuerza muscular inspiratoria, y esto solo se produce con el entrenamiento específico de esos músculos⁶.

La respiración diafragmática en los pacientes con EPOC no cumpliría ninguno de los dos objetivos que describe Gosselink⁶. Por lo tanto, para adecuar la aplicación de las técnicas respiratorias es esencial ahondar en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades respiratorias por parte de los fisioterapeutas respiratorios.

En resumen, se trata de un estudio en el que se realiza una revisión de todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, y se concluye que con la respiración diafragmática no disminuye la disnea en los pacientes con EPOC. Los resultados deberían hacerlos pensar que en el futuro necesitamos una evaluación objetiva de las técnicas de fisioterapia respiratoria. Para ello creemos que son necesarios ensayos clínicos aleatorizados con objetivos cuantificables y que también comprueben los efectos sobre la calidad de vida de los pacientes. No obstante, también es fundamental una adecuación de las técnicas de fisioterapia respiratoria a la fisiopatología de la enfermedad pulmonar.

Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 Gold Report. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:2011-30.
3. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care*. 2001;46:798-825.
4. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741-50.
5. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2020;57:61-9.
6. Gosselink R. Breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chron Respir Dis*. 2004;1:163-72.
7. Sánchez-Lozano J, Martínez-Pizarro M. Eficacia del entrenamiento del diafragma sobre la disnea en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: revisión sistemática. *Rev Pat Resp*. 2023;26(4):113-123.
8. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434-40.
9. Papaioannou AI, Loukides S, Gourgoulianis KI, Kostikas K. Global assessment of the COPD patient: Time to look beyond FEV1? *Respir Med*. 2009;103:650-60.

Airway surface liquid pH in paediatric patients with cystic fibrosis

PH del líquido de la vía aérea en pacientes pediátricos con fibrosis quística

Amalui Vasquez-Perez^{1,2,3,a*}, Montserrat Bosque-García^{2,3,b}, Nuria Rudi-Sola^{3,4,c},
Ester Parada-Ricart^{1,2,d}, Ricardo Closa-Monasterolo^{2,e}

¹Servicio de Pediatría, Unidad de Pneumología Pediátrica, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; ²Institut d'Investigació Sanitaria Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona; ³Servicio de Pediatría, Unidad de Fibrosis Quística, Consorcio Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell; ⁴Servicio de Farmacia, Hospital General de Granollers, Granollers. España

^a0000-0002-3967-6361; ^b0000-0001-5426-4034; ^c0000-0003-1288-8046; ^d0000-0002-1696-036X; ^e0000-0002-9963-4163

Abstract

Background: Cystic fibrosis (CF) patients have more acidic airway surface liquid (ASL), which can denature antimicrobial defensins. Induced sputum is non-invasive and is as representative as bronchoalveolar lavage. **Objectives:** The objectives of this study were to analyse the ASL pH obtained by induced sputum and assess the relationship between clinical features in paediatric CF patients. **Methods:** This is a prospective observational study in CF paediatric patients. Sputum was induced in a patient by inhaling 4.5% hypertonic saline, the sputum was collected into a sterile container for pathological analysis, and the pH was measured from the liquid part (ASL) in a gas machine. **Results:** A total of 27 patients were included in the study: mean age (11.96 ± 3.9) years, mean sweat test (99.38 ± 17.76) ng/L, common mutation Del508F (N24, 88.8%), mean FEV1% 91.94% ± 12.6%, Staphylococcus colonization 14 (51.9%), normal chest CT 8 (29.6%), air trapping 12 (44.4%), bronchiectasis 6 (22.2%), and mean ASL pH 6.72 ± 0.06 (n = 15). A significant correlation was found between a higher sweat test and lower ASL pH (R = 0.683, p = 0.005). There were no differences between altered chest CT (p = 0.199) and positive Staphylococcus aureus (p = 0.17). **Conclusion:** This is the first publication that use induced sputum to obtain the ASL pH in CF patients. The ASL pH in CF patients is usually acidic and correlated with altered transmembrane function conductance.

Keywords: Airway surface liquid pH. Cystic fibrosis. Infections. Sweat test. CFTR. Children.

Resumen

Antecedentes: Los pacientes con fibrosis quística (FQ) tienen el líquido de la vía aérea (ASL) ácido, provocando desnaturalización de defensinas antimicrobianas. El esputo inducido es reproducible, no invasivo y la muestra es equiparable al lavado broncoalveolar. **Objetivo:** Evaluar el pH ASL obtenido por esputo inducido y analizar sus implicaciones clínicas, en niños FQ. **Métodos:** Estudio observacional prospectivo desarrollado en niños FQ. El esputo se indujo mediante inhalación de solución salina hipertónica 4,5%. Se recolectó el esputo y posterior al análisis patológico el ASL se colocó en una jeringa y se midió pH con una máquina de gases. **Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes: edad (11,96 ± 3,9) años, test del sudor (99,38 ± 17,76) ng/L, variante común Del508F (N24, 88,8%), FEV1% 91,94% ± 12,6%, Staphylococcus 14 (51,9%), TAC

*Correspondence:

Amalui Vasquez Perez
E-mail: amaluivanesa@hotmail.com

Received: 03-09-2023

Accepted: 25-09-2023

DOI: 10.24875/RPR.23000033

Disponible en internet: 11-12-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(4):105-112

www.revistadepatologiaspiratoria.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/>).

pulmonar normal 8 (29,6%), atrapamiento 12 (44,4%), bronquiectasias 6 (22,2%), pH ASL $6,72 \pm 0,06$ ($n = 15$). Se observó correlación significativa entre niveles elevados del test del sudor y pH ASL ácido ($R = 0,683$, $p = 0,005$). No hubo correlación entre pH ASL y TAC pulmonar alterado ($p = 0,199$) o *S. aureus* positivo ($p = 0,17$). **Conclusiones:** Esta es la primera publicación que utiliza esputo inducido para medir pH del ASL en FQ. El pH ASL se correlacionó con la alteración del gen de conductancia transmembranal.

Palabras claves: pH del líquido de la vía aérea. Fibrosis quística. Infección. Test del sudor. CFTR. Niños.

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder caused by a mutation in a gene located on chromosome 7q31.2. This gene encodes a *transmembrane conductance regulatory protein* called CFTR, whose chlorine channel is adenosine triphosphate (ATP) and adenosine monophosphate cyclase-dependent (AMPC-dependent)¹.

This gene mutation produces a CFTR defect that leads to an electrolyte imbalance in the apical membrane of epithelial cells, causing an ion alteration with the hyosecretion of chlorine and bicarbonate and the hyperabsorption of sodium and water²⁻⁴. For this reason, patients with CF have a more acidic and viscous airway surface liquid (ASL) than healthy individuals. Recent studies have shown that, under normal conditions, high concentrations of bicarbonate are required for mucin molecules to expand properly by creating a gel matrix that lubricates the epithelial surface, which acts as a barrier against pathogens (Fig. 1)^{4,5}. Bicarbonate hyosecretion causes a drop in the ASL pH, which leads to a decrease in the bactericidal capacity of ASL and contributes to the potential progression of lung disease². This is because the acidic pH of ASL can denature some defensins, which are antimicrobial proteins with neutral pH or alkaline activity. This decrease in pH in turn decreases the bactericidal capacity of defensins, increases mucus viscosity, and facilitates bacterial growth⁶⁻⁹.

The complexity of sampling human ASL *in vivo* limits the results. To date, the samples used to quantify the pH of ASL are exhaled breath condensate (EBC)^{10,11}, direct pH measurements by bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL)^{9,12}, nasal epithelium¹³, primary airway cell culture models of pigs^{2,14} or humans¹⁵⁻¹⁷, and spontaneous sputum^{4,18}, among others. At present, there is no publication about the utility of measuring ASL pH using induced sputum samples. However, it is well known that induced sputum is a non-invasive, easy, and reproducible technique and provides similar information as BAL^{9,19}.

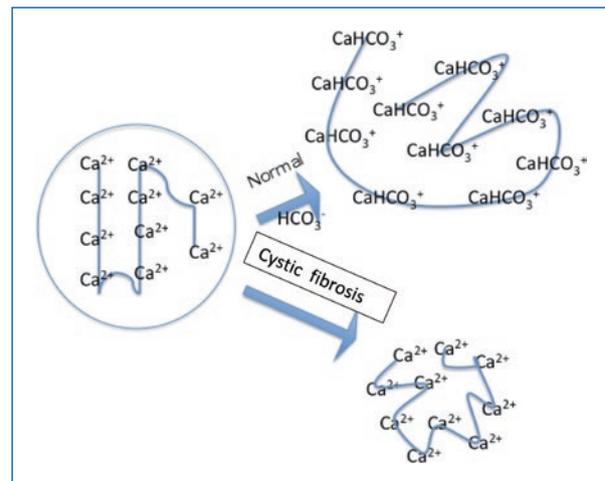


Figure 1. MUC2 mucin granules. The presence of HCO_3^- reacts with Ca_2^+ condensed in mucin granules producing CaHCO_3^+ which results in expanded mucin.

The objectives of our study were to analyse the ASL pH obtained by induced sputum technique, compare our results with another publications that measure ASL pH, and assess the relationship between the ASL pH value and its clinical features in a sample of paediatric CF patients without any type of *Pseudomonas* colonization.

Materials and methods

Study population

CF patients aged⁶⁻¹⁸ years who were treated at the CF Unit of a third-level Hospital between September 2017 and March 2018 were screened for enrolment. The inclusion/exclusion criteria are summarized in Table 1, and written consent for inclusion in the study was obtained from the caregivers.

Type of study

This is a prospective descriptive observational study, and it was approved by the ethical committee of the

Table 1. Inclusion/exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> – Patients of both sexes, over 6 years of age, diagnosed with CF. – Pulmonary function > 40% of the forced expiratory volume in the first second (FEV1%). – Patients who gave their informed consent or whose legal guardians gave informed consent to participate in the study. 	<ul style="list-style-type: none"> – Basal oxygen saturation < 92% or supplemental home oxygen needs. – Chronic colonization by <i>Pseudomonas</i>. – Massive haemoptysis. – Patients who were unable to follow the study's assessments according to protocol. – Any circumstance that, at the physician's discretion, may pose a clinical risk or harm to the patient during participation in the study or that interferes with the assessments of the study.

CF: cystic fibrosis; FEV1%: non-bronchodilated forced spirometry in the first second.

Hospital (code PED-FQ-2016, CIR2015/077, 2015–2016), in Eudra CT and in EU Clinical Trials Register (code PED-FQ-2016, 2016-004033-25).

Work plan

An appointment was set up for every patient, and a medical history review, physical exam, non-bronchodilated forced spirometry in the first second (FEV1%), CFQ-R quality of life^{20,21}, and control Leicester Cough Questionnaires were carried out²². At baseline, sputum was induced according to the Belda methodology¹⁹, by inhaling 4.5% hypertonic saline for 7 min and repeating it 3–5 times (depending on the quality and the quantity of the sample obtained) through a mouthpiece without a valve or nose clip. Subjects were asked to blow their nose, rinse their mouth, and swallow water to minimize contamination from postnasal drip and saliva. After the third nebulization, they were instructed to cough sputum into a sterile container. The obtained sputum was divided into two containers: one container was sent to the pathology laboratory and the second container was sent to the microbiology laboratory for bacteriological and fungal culture. Opaque or dense portions that appeared different from saliva and that were free of squamous cell contamination under an inverted microscope were separated from the sample and centrifuged. The liquid part (ASL) was placed in a 1 mL syringe, and within 5 min, the pH was measured in a RAPIDPoint®500 gas machine (SIEMENS®). The solid portion was sent for cell analysis.

Once the results of the ASL pH were obtained by induced sputum technique, we compared the results obtained in our study with another methods in previously published studies, and a literature search was performed in PubMed following the PRISMA method protocol using the keywords: pH, ASL, and cystic fibrosis. We included papers with patients of all ages, clinical trials, observational studies with and without a

control group, human and animal model studies, and *in vivo* and *ex vivo* studies, published in English language, from 2002 to the present day.

The study variables can be seen in [Table 2](#).

Statistical analysis

Discrete qualitative and quantitative variables were described using absolute frequencies and percentages. Normally distributed variables were reported as the mean and standard deviation, and non-normally distributed variables were reported as the median, minimum, and maximum. The Spearman/Pearson correlation coefficient was used to compare variables. Statistical significance was considered at a p-value of < 0.05.

Results

A total of 27 patients were included in the study, and their general features are listed in [Table 2](#). The mean age was 11.96 ± 3.9 years, and the male/female ratio was 1.4:1. The mean BMI z-score was -0.11 ± 1.34 (minimum of -2.5 and maximum of 5). Notably, 25 patients (88%) were diagnosed with neonatal screening and 2 (12%) per clinical presentation. The mean sweat test was 99.38 ± 17.76 ng/L. The most common mutation was Del508F, which was present in 24 (88.8%) patients, and 7 (25.9%) of those patients were homozygous. The second most common mutation was the N1303K genotype, which was present in 3 (11.1%) patients who were heterozygous. Notably, 19 (70.4%) patients had pancreatic insufficiency. The mean vitamins concentrations were as follows: vitamin A: 0.41 ± 0.39 mg/L, vitamin D: 28.7 ± 8.7 ng/mL, and vitamin E: 12 ± 6.8 µg/mL. The mean TPr was 1 ± 0.1 .

To assess the clinical condition of patients, 27 non-bronchodilated forced spirometry were performed, and the mean FEV1% was $91.94\% \pm 12.6\%$. Two patients

Table 2. General features of the study population

General features	Results	n
Mean age: years \pm	11.96 \pm 3.96	27
Gender: M:F	1.4:1	16/11
Sweat test: mean \pm	99.1 nmol/L \pm 16.5	27
Neonatal screening: %	88	25
Variants: %		
Del508F homozygous	25.9	7
Del508F heterozygous	62.9	17
N1303K heterozygous	11.1	3
BMI z-score: mean	-0.11 \pm 1.34	27
FEV1%: mean \pm	91.94 \pm 12.6	27
< 70%: mean \pm	63.5 \pm 5.5	2
70-80%: mean \pm	76.3 \pm 3	3
> 80%: mean \pm	96.6 \pm 15.5	22
ASL pH: mean \pm	6.72 \pm 0.06	15
Cellularity: %		
Neutrophils: mean \pm	79.75 \pm 6.9	7
Eosinophils: mean \pm	9.3 \pm 4.8	2
Bacterial culture: %		
Negative	40.7	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	51.9	14
Other	7.4	2
Chest tomography: %	96.3	26
Normal	29.6	8
Air trapping	44.4	12
Bronchiectasis	22.2	6
Vitamins:		
A: mg/L	0.41 \pm 0.39	27
D: ng/mL	28.7 \pm 8.7	27
E: μ g/mL	12 \pm 6.8	27
Coagulation (TPPr)	1 \pm 0.1	24
Faecal elastasa: μ g/g mean \pm (min-max)	184 \pm 302 (0-1020)	27
Lipid digestion test: (g) mean \pm (min-max)	8.73 \pm 6.6 (1-26)	23
Pancreatic function: %		
Pancreatic sufficient	29.6	8
Pancreatic insufficient	70.4	19
Exacerbations in the previous year: mean \pm	1.77 \pm 1.42	27

BMI: body mass index; FEV1%: not bronchodilated forced spirometry in the first second; ASL pH: airway surface liquid pH.

had a FEV1% < 80 (mean 63.5% \pm 5.5%), 3 patients had FEV1% between 70% and 80% (mean 76.3% \pm 3%), and 22 patients had FEV1% > 80 (mean 96.6% \pm 15%). The mean exacerbation in the previous year was 1.77 \pm 1.42. Notably, 14 (51.9%) patients were chronically colonized by *Staphylococcus* spp., and 26 chest CT scans were performed with 8 (29.6%) being normal, 12 (44.4%) having air trapping, and 6 (22.2%) having bronchiectasis. For prior use of inhaled daily treatment, 12 (44.4%) patients used SSH7%, and 13 (48.1%) patients used SSH7% + dornase alfa. Notably,

Table 3. Mean values of the different domains in the Leicester Cough Questionnaire

Domain	Result: mean \pm SD (min-max)
Physical	6.34 \pm 0.5 (5-7)
Psychological	6.4 \pm 0.66 (5.28-7)
Social	6.43 \pm 0.8 (4-7)

Table 4. Mean values of the different domains in the CFQ-R Quality of Life Questionnaire

Items	Results: media \pm SD	n
Physical	91.46 \pm 11.7	17
Emotional	88.37 \pm 10	17
Vitality	73 \pm 13.2	11
School	65 \pm 16	5
Food	83.66 \pm 29	17
Treatment	65.36 \pm 21.83	17
Body	85.4 \pm 13.88	16
Health	79.8 \pm 14.7	11
Social	71.57 \pm 12.18	11
Weight	83.33 \pm 22.47	12
Role	90.28 \pm 12.2	6
Respiratory	79.9 \pm 14.35	17
Digestive	90.2 \pm 20.36	17

15 (55.6%) patients used ICS as a daily treatment, and 3 (11.1%) patients used oral azithromycin 10 mg/kg/day 3 days a week.

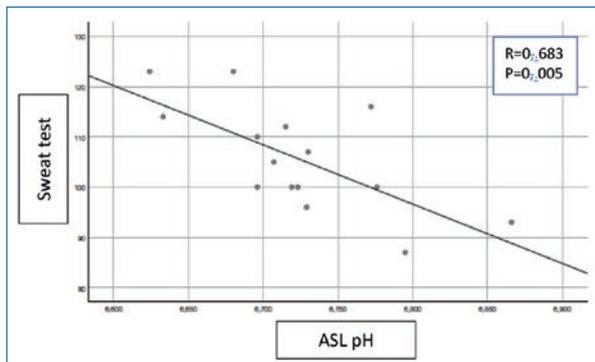
A total of 17 (62.9%) Leicester Cough Questionnaires were distributed, and the following results were obtained: a mean of 6.34 \pm 0.5 in the physical domain, a mean of 6.4 \pm 0.66 in the psychological domain, and a mean of 6.43 \pm 0.8 in the social domain (Table 3). Patients also completed 17 (62.9%) CFQ-R questionnaires, and the results can be seen in Table 4.

The mean pH value of the ASL was 6.72 \pm 0.06 (n = 15; two patients entered in the trial withdrew their consent to perform the induced sputum), and the cellularity of the induced sputum samples had a neutrophilic predominance with a mean of 79.9% \pm 6.9% (n = 7).

Upon comparing the ASL pH with the CFTR function variables, we observed a statistically significant results between a higher sweat test value and a lower ASL pH (R = 0.683, p = 0.005) (Table 5, Fig. 2). There were

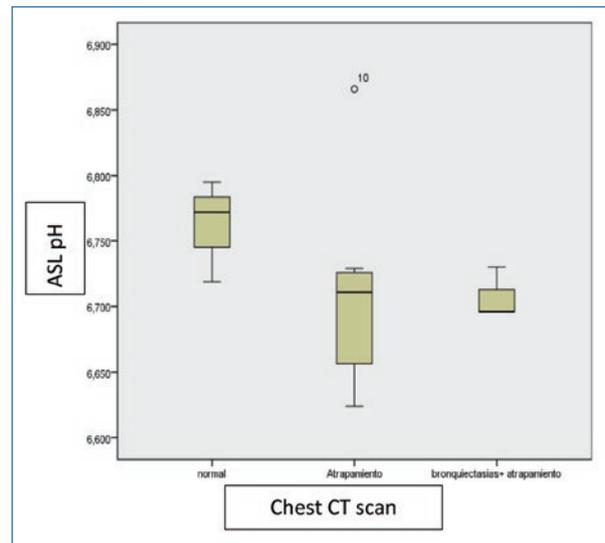
Table 5. Relationship among patients with sweat tests, variants, and ASL pH

ID Patient	Variants	Sweat test (nmol/L)	ASL pH
1	Del508F/R334W	93	6.866
3	Del508F/E92K	105	6.707
4	Del508F/E92K	112	6.715
5	Del508F/Del508F	107	6.73
6	Del508F/Del508F	110	6.696
7	Del508F/G85V	123	6.624
8	Del508F/R347P	100	6.723
9	Del508F/Del508F	100	6.696
10	Del508F/G542X	114	6.633
11	Del508F/2347Gdel	100	6.776
12	Del508F/N1303K	123	6.68
13	G542X/L206W	87	6.795
14	Del508F/R1066C	100	6.719
16	Del508F/Del508F	116	6.772
17	Del508F/6542X	96	6.729

**Figure 2.** Correlation between the sweat test and ASL pH in CF patients.

no statistically significant differences in the ASL pH among the pancreatic function variables. To compare the pH value of the ASL with the different clinical variables, we obtained no statistically significant results: chest CT ($p = 0.199$) (Fig. 3), sputum culture ($p = 0.17$) (Fig. 4), lung function ($p = 0.45$), Leicester Cough Questionnaire domains (physical domain $p = 0.67$, psychological domain $p = 0.63$, and social domain $p = 0.42$), or the CFQ-R Quality of Life Questionnaire (all p -values > 0.05).

For the results of the literature research, 12 ASL pH studies were included and are summarized in Table 6. Two (16.7%) studies measured the ASL pH by EBC and the mean value was 5.825 ± 0.07 ; 1 (8.3%) by

**Figure 3.** Relationship between the ASL pH and altered chest CT in CF patients. There was a tendency to observe a more acidic ASL pH in patients with altered chest CT (pH 6.70 ± 0.06) versus normal CT (pH 6.76 ± 0.03).

bronchoscopy and the mean value was 7.1 ± 0.1 ; 1 (8.3%) by BAL and the mean value was 6.98 ± 0.15 ; 1 (8.3%) by nasal catheter and the mean value was 5.2 ± 0.3 ; 2 (16.7%) by bronchial epithelial pig cells cultures and the mean value was 6.97 ± 0.1 ; 3 (25%) by bronchial epithelial human cell cultures and the mean value was 7.02 ± 0.54 ; 1 (8.3%) by spontaneous sputum from the upper ASL and the mean value was 6.3, and 1 (8.3%) from the lower ASL and the mean value was 7.33 ± 0.36 . In our study, the mean ASL pH value measured by induced sputum was 6.72 ± 0.06 .

Discussion

In our study, we developed a novel strategy to measure the ASL pH in CF patients obtained by sputum induction according to the Belda protocol¹⁹ measured directly from the liquid part of the centrifugated sample of the induced sputum, and this methodology is easier, less invasive, reproducible, and shows similar results to other complex techniques, such as BAL or bronchial cell cultures. The mean ASL pH obtained by sputum induction was 6.72 ± 0.06 , and our results confirm that the ASL pH in CF paediatric patients tends to be acidic.

This low pH is related to the CFTR function and not to the clinical condition as we have not found statistically significant results when comparing the induced sputum ASL pH with different variables (bacterial culture, CT

Table 6. Summary of published articles describing ASL pH in CF patients

Author	Journal	Year	Technique	Sample	Model	N	pH
Tate et al. ¹⁰	Thorax	2002	EBC	ASL	Adults	30	5.88 ± 0.32
Ojoo et al. ¹¹	Thorax	2005	EBC	ASL	Adults	18	5.77 (4.81-6.99)
McShane et al. ¹²	Eur Respir J	2003	Bronchoscopy	Lower ASL	Children	5	7.1 ± 0.1
Schultz et al. ⁹	Nat Commun	2017	Bronchoscopy with BAL	Lower ASL	Children	30	6.98 ± 0.15
Alaiwa et al. ¹³	J. Cyst Fibros	2014	Nasal mobidium catheter	Nasal ASL	Neonates	7	5.2 ± 0.3
Pezzulo et al. ²	Nature	2013	Fluorescent pH indicator	ASL of bronchial epithelial cells cultures	Pigs	7	6.94 ± 0.05
Tang et al. ¹⁴	J. Clin Invest	2016	Fluorescent pH indicator	ASL of bronchial epithelial cells cultures	Pigs	4	7 ± 0.2
Coakley et al. ¹⁵	Proc Natl Acad Sci USA	2003	Micro-combination pH electrode	ASL of bronchial epithelial cells cultures	Adults	20	7.4
Garland et al. ¹⁶	Proc Natl Acad Sci USA	2013	Micro-combination pH electrode	ASL of bronchial epithelial cells cultures	Adults	7	6.4
Simonin et al. ¹⁷	Sci. Rep	2019	Micro-combination pH electrode	ASL of bronchial epithelial cells cultures	Adults	4	7.26
Grandjean et al. ¹⁸	Medicine	2014	pH strips test	Upper ASL (spontaneous sputum)	Adults	54	6.3
Souza et al.	Clin Drug Investig	2020	pH meter ST2100®	Lower ASL (spontaneous sputum)	Adults	12	7.33 ± 0.361
Vasquez et al.	Rev Pat Resp	2023	pH meter RAPIDPoint® 500	Lower ASL (induced sputum)	Children	16	6.72 ± 0.06

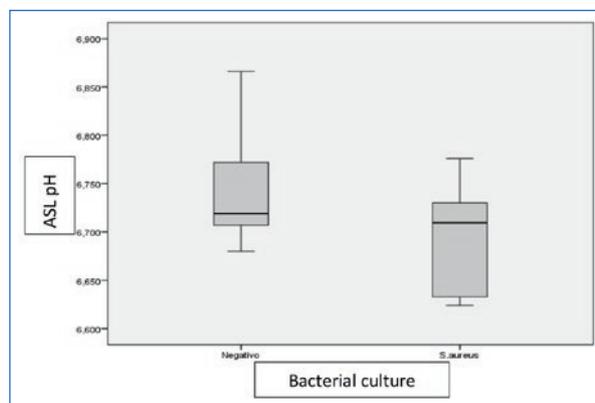


Figure 4. Relationship between the ASL pH and positive *Staphylococcus aureus* culture in CF patients. There was a tendency to have a more acidic ASL pH in patients with positive culture (pH 6.69 ± 0.05) versus negative culture (pH 6.74 ± 0.05).

scan, and lung function). However, we found a tendency to have a more acidic ASL pH in patients with altered chest CT (pH 6.70 ± 0.06) versus normal CT (pH 6.76 ± 0.03) (Fig. 3). This was also observed in patients with positive *Staphylococcus aureus* sputum culture (pH

6.697 ± 0.05) versus negative culture (6.74 ± 0.05). These findings are similar to those of Simonin et al.¹⁷, who showed that the bacterial growth of *S. aureus* cultures from bronchial epithelial cells at different pH values increased significantly in CF cells versus healthy bronchial epithelial cells, and the bacterial growth was 1.5 times higher in CF bronchial cells than in healthy bronchial cells. Likewise, we did not find significant differences among the ASL pH in patients with altered chest CT or low pulmonary function. Monitoring lung physiology is critical in the clinical management of CF patients. Spirometry provides a functional assessment of total lung function. However, it does not provide local anatomical information as a chest CT would, which is the current “gold standard” method for monitoring anatomical changes in CF patients. Nevertheless, it is well established that patients could have a good FEV1% with altered chest CT²⁷.

We found a significant statistically correlation between the CFTR function, higher sweat test value, and the lower ASL pH. We believe that this is because ASL pH value depends more on the gradient of the CFTR than on the clinical status of the CF patients. However, we consider the acidity of the ASL pH as an

important factor in the patient's prognosis and survival because it is related to the sweat test, which is one of the parameters that best measure the CFTR gradient.

Several papers describing the ASL pH in CF airways have been published from 2000 to the present, and they measured the ASL pH by different techniques by including animal and human cell culture samples^{10,14-17,24,25}, where the ASL pH means were 6.97 ± 0.1 and 7.02 ± 0.54 , respectively; EBC^{10,11}, where the ASL pH mean was 5.825 ± 0.07 ; and spontaneous sputum sample collection^{4,18}, where the ASL pH means were as follows: upper 6.3 and lower 7.33 ± 0.36 SD. When comparing our ASL pH results with the results of the other studies, we note that the values range from a minimum of 5.2 in the case of neonatal nasal ASL or EBC to a maximum of 7.33 for adult spontaneous sputum samples. Our values are within the ranges reported in previous studies. In our study, the mean ASL pH was 6.72 , which was obtained by induced sputum. These results are very similar to the previous results obtained by more invasive techniques such as bronchoscopy with BAL or with bronchial epithelial cell cultures. However, these results do not appear to be comparable with the values obtained by EBC or nasal catheter. Nevertheless, we have not found any previous studies that analysed the ASL pH in CF children using induced sputum, although there are some studies, such as Schultz's study⁹, which analysed the pH of the ASL from BAL samples, and these results were very similar to ours.

Our results support the use of the induced sputum method as a technique that is less invasive than BAL but is as effective for the measurement of ASL pH.

We believe that no correlation was found because the acidic ASL pH is the result of an ion alteration caused by the CFTR defect, leading to a low pH, which facilitates bacterial growth and contributes to impairments in lung function. However, pH is not the only factor that contributes to lung deterioration in CF patients.

Therefore, children with CF will have a more acidic ASL pH, which could contribute to the pathophysiology of their disease because this acidity will cause pulmonary impairment and possibly lower survival.

Despite this, our study has some limitations. As a rare disease, the population included is small, which contributes to a lower statistical power. The absence of a "gold standard" method for measuring ASL pH makes it difficult to validate our results, although, at the same time, it encourages us to develop this interesting line of research that would serve as a great help in the management and prognosis of this disease.

Conclusion

This is the first publication that used induced sputum as a technique to obtain the ASL pH in CF patients. Induced sputum could be considered a new method for measuring the ASL pH in CF patients. The mean ASL pH value obtained in our paediatric CF patients not colonized by *Pseudomonas aeruginosa* was 6.72 ± 0.06 , and these results are similar to those of other studies that measured the CF airway pH with more invasive techniques. However, more studies are necessary to validate this technique.

Funding

This work was supported by the Parc Taulí Research and Innovation Institute (grant number CIR2015/077, 2015-2016) and the College of Pharmacists of Barcelona (COFB) (grant number 000001762500, 2016-2017).

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

Use of artificial intelligence for generating text. The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence for the writing of this manuscript, nor for the creation of images, graphics, tables, or their corresponding captions.

Bibliography

1. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembranconductance regulator: An intriguing protein with pleiotropic functions. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2002;1(1):13-29.
2. Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Alaiwa MHA, Ramachandran S, Moninger TO, et al. NIH Public Access. *Nature*. 2013;487(7405):109-13.
3. Choi JY, Muallem D, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent HCO₃-transport in mutation associated with cystic fibrosis. *Nature*. 2001;410(6824):94-7.

4. Gomez CCS, Parazzi PLF, Clinckspoor KJ, Mauch RM, Pessine FBT, Levy CE, et al. Safety, Tolerability, and Effects of Sodium Bicarbonate Inhalation in Cystic Fibrosis. *Clinical Drug Investigation* [Internet]. 2020;40(2):105-17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00861-x>
5. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application. *Nature Reviews Genetics*. 2015;16(1):45-56.
6. Borowitz D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2015;50(April):S24-30.
7. Garnett JP, Gray MA, Tarran R, Brodlie M, Ward C, Baker EH, et al. Elevated Paracellular Glucose Flux Cystic Fibrosis Airway Epithelial Monolayers Is an Important Factor for Pseudomonas aeruginosa Growth. *PLoS ONE*. 2013;8(10).
8. Heltsh SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, et al. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(5):703-12.
9. Schultz A, Puvvadi R, Borisov SM, Shaw NC, Klimant I, Berry LJ, et al. Airway surface liquid pH is not acidic in children with cystic fibrosis. *Nature Communications*. 2017;8(1).
10. Tate S, MacGregor G, Davis M, Innes JA, Greening AP. Airways in cystic fibrosis are acidified: Detection by exhaled breath condensate. *Thorax*. 2002;57(11):926-9.
11. Ojoo JC, Mulrennan SA, Kastelik JA, Morice AH, Redington AE. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):22-6.
12. McShane D, Davies JC, Davies MG, Bush A, Geddes DM, Alton EFWF. Airway surface pH in subjects with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2003;21(1):37-42.
13. Abou Alaiwa MH, Beer AM, Pezzulo AA, Launspach JL, Horan RA, Stoltz DA, et al. Neonates with cystic fibrosis have a reduced nasal liquid pH; A small pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(4):373-7.
14. Tang XX, Ostedgaard LS, Hoegger MJ, Moninger TO, Karp PH, McMenimen JD, et al. Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(3):879-91.
15. Coakley RD, Grubb BR, Paradiso AM, Gatzky JT, Johnson LG, Kreda SM, et al. Abnormal surface liquid pH regulation by cultured cystic fibrosis bronchial epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(26):16083-8.
16. Garland AL, Walton WG, Coakley RD, Tan CD, Gilmore RC, Hobbs CA, et al. Molecular basis for pH-dependent mucosal dehydration in cystic fibrosis airways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(40):15973-8.
17. Simonin J, Bille E, Crambert G, Noel S, Dreano E, Edwards A, et al. Airway surface liquid acidification initiates host defense abnormalities in Cystic Fibrosis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-11.
18. Grandjean Lapiere S, Phelippeau M, Hakimi C, Didier Q, Reynaud-Gaubert M, Dubus JC, Drancourt M. Cystic fibrosis respiratory tract salt concentration: An Exploratory Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(47):e8423.
19. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(2 1):475-8.
20. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. Validation of the Spanish version of the revised quality of life questionnaire for cystic fibrosis in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain). *Bronconeumology Archives*. 2010;46(4):165-75.
21. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of the cystic fibrosis questionnaire in the United States: A health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005; 128(4):2347-54.
22. Corral T, Percegon J, López N, Valiente A, Garriga M, Seborga M, et al. Validation of the Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire in children with cystic fibrosis. *Bronconeumology Archives*. 2016;52(2):63-9.
23. Casan P; Burgos F. *SEPAR Procedure Manual* (37 edic). 37th, chapter ed. *Manual Separ De Procedimientos*. 2015. 7-24.
24. Saint-Criq V, Haq IJ, Gardner AI, Garnett JP, Ward C, Brodlie M, et al. Real-time, semi-automated fluorescent measurement of the airway surface liquid pH of primary human airway epithelial cells. *Journal of Visualized Experiments*. 2019;2019(148):1-9.
25. Coakley RD, Grubb BR, Paradiso AM, Gatzky JT, Johnson LG, Kreda SM, et al. Abnormal surface liquid pH regulation by cultured cystic fibrosis bronchial epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(26):16083-8.
26. Koodziej M, by Veer MJ, Cholewa M, Egan GF, Thompson BR. Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2017;18(1):1-11.

Eficacia del entrenamiento del diafragma sobre la disnea en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: revisión sistemática

Efficacy of diaphragm training on dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review

Jesús Sánchez-Lozano¹ y Sandra Martínez-Pizarro^{2*}

¹Departamento de Fisioterapia, Unidad de fisioterapia respiratoria, Policlínica Baza, Baza; ²Departamento de Enfermería, Unidad Respiratoria, Distrito Sanitario Granada Nordeste, Baza. Granada, España

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) provoca tos, disnea y falta de energía, y es la tercera causa de muerte en todo el mundo. El entrenamiento del diafragma se muestra como una opción útil y poco agresiva en estos pacientes. El objetivo fue analizar la evidencia existente acerca de los efectos del entrenamiento del diafragma sobre la disnea en pacientes con EPOC. Se realizó una revisión sistemática siguiendo la declaración PRISMA. Se consultaron las bases de datos PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECS, CENTRAL, SciELO y WOS. Se seleccionaron ensayos clínicos controlados aleatorizados centrados en el efecto del entrenamiento del diafragma sobre la disnea en pacientes con EPOC. Se utilizó la herramienta propuesta por Cochrane para la valoración del riesgo de sesgo, y la calidad de la evidencia se valoró con el sistema GRADE. Se seleccionaron tres ensayos clínicos controlados aleatorizados ($n = 88$; rango-edad: 60-69 años) considerados de bajo riesgo de sesgo. Se concluye que el entrenamiento del diafragma no es una terapia efectiva para mejorar la disnea.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Diafragma. Ejercicios respiratorios. Disnea.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) causes cough, dyspnea, and lack of energy, being the third cause of death worldwide. Diaphragm training appears to be a useful and non-aggressive treatment in these patients. The objective was to analyze the existing evidence on the effects of diaphragm training on dyspnea in patients with COPD. A systematic review was carried out following the PRISMA statement. The PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECS, CENTRAL, SciELO, and WOS databases were searched. Randomized controlled clinical trials focusing on the effect of diaphragm training on breathlessness in patients with COPD were selected. The tool proposed by Cochrane was used for the assessment of risk of bias and the quality of evidence was assessed using the GRADE system. Three randomized controlled clinical trials ($n = 88$; age range: 60–69 years) considered to be of low risk of bias were selected. Diaphragm training is not an effective therapy to treat dyspnea.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease. Diaphragm. Breathing exercises. Dyspnea.

*Correspondencia:

Sandra Martínez-Pizarro
E-mail: mpsandrita@hotmail.com

Fecha de recepción: 14-07-2023
Fecha de aceptación: 02-08-2023
DOI: 10.24875/RPR.23000025

Disponible en internet: 21-09-2023
Rev Pat Resp. 2023;26(4):113-123
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

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria crónica que causa la obstrucción del flujo de aire de los pulmones. Se produce una disminución del flujo de aire debido a que las vías respiratorias y los alvéolos pulmonares se vuelven menos elásticos, las paredes de las vías aéreas se engrosan e inflaman, y las vías respiratorias producen más mucosidad de lo normal y pueden llegar a obstruirse¹.

En todo el mundo, la EPOC es la tercera causa de muerte. En 2019 ocasionó 3,23 millones de defunciones, y más del 80% de estas muertes se produjeron en países de ingresos medianos y bajos. La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente existen 210 millones de personas en el mundo que padecen EPOC. La prevalencia mundial oscila entre el 5 y el 10% en la población adulta de 40 a 80 años, y si consideramos el total de la población la prevalencia es de aproximadamente un 1%. Se espera que la prevalencia de la EPOC aumente en los próximos 40 años y para 2060 puede haber más de 5,4 millones de muertes anuales por EPOC y afecciones relacionadas².

En España, se calcula que anualmente mueren más de 18.000 personas como consecuencia de la EPOC^{3,4}.

En la EPOC, la función del músculo diafragmático se encuentra modificada. Este hecho se debe principalmente al aumento de los volúmenes pulmonares y al acortamiento del músculo diafragmático. Igualmente, también se debe al aumento de las cargas mecánicas del sistema respiratorio, que generan un incremento del trabajo de ventilación pulmonar. De esta forma, las incrementadas demandas metabólicas del músculo diafragmático, así como de otros músculos inspiratorios, podrían no ser convenientemente satisfechas, ya que el intercambio pulmonar de gases se encuentra alterado, al igual que la perfusión en el propio músculo⁵. No obstante, los pacientes con EPOC generan incluso más fuerza en estas circunstancias que las personas sanas, lo cual supone la aceptación de un cierto componente adaptativo en el diafragma. En las personas con EPOC, el diafragma muestra un incremento en la cantidad de fibras de tipo I, un aumento en la cantidad de mitocondrias y un acortamiento en sus sarcómeros. Los estudios experimentales parecen mostrar que dicha remodelación adaptativa se debe al incremento crónico en las cargas mecánicas, que habría producido un efecto «entrenamiento». En las primeras fases, las cargas elevadas inducirían daño

sarcomérico, que después se repararía con un fenotipo más apto para la nueva situación, aunque en ocasiones algunas fibras mostrarían signos de miopatía mitocondrial⁵.

El patrón respiratorio alterado de las personas con EPOC está relacionado con la sensación de disnea que se produce durante el ejercicio, y podría dar lugar a fatiga muscular respiratoria. No obstante, la fatiga del diafragma no se ha demostrado tras el ejercicio intenso. Los ensayos clínicos realizados en personas con EPOC han evidenciado modificaciones adaptativas en las fibras musculares del diafragma, que tienen mayor capacidad oxidativa y resistencia a la fatiga. De esta manera, hay argumentos contradictorios con relación al beneficio conseguido con el entrenamiento del diafragma en las personas con EPOC⁶.

Todos estos datos y cifras expuestas ponen de manifiesto la importante morbimortalidad de la EPOC, tanto en el mundo como en nuestro país. Por ello, resulta primordial mejorar la calidad de vida de este numeroso grupo de pacientes. Desde la fisioterapia se debe impulsar el estudio de nuevas técnicas y nuevos ejercicios que puedan ayudar a los enfermos de EPOC a llevar de una forma mejor su enfermedad. Por ello, a partir de todo lo contemplado en el texto se plantea comprobar el efecto del entrenamiento del diafragma sobre la disnea en pacientes con EPOC.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es examinar la literatura científica acerca de los efectos del entrenamiento del diafragma sobre la disnea en pacientes con EPOC. Los objetivos secundarios son conocer los tipos de entrenamiento del diafragma, conocer el protocolo de entrenamiento del diafragma e identificar las herramientas de medición de la disnea.

Método

Diseño del estudio

Para realizar este trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura basada en estudios científicos con el fin de recopilar toda la información posible acerca de la eficacia del entrenamiento del diafragma sobre la disnea en pacientes con EPOC. Para esta revisión se ha seguido la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*).

Fuentes documentales consultadas

La principal base de datos utilizada fue PubMed, de la National Library of Medicine. Las otras bases de datos consultadas fueron Lilacs e IBECs a través de la plataforma Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL, de la plataforma Cochrane Library; Academic Search Complete, PsycINFO, Cinahl y SPORTDiscus, a través de la plataforma EBSCO Host; y WOS Core Collection y SciELO en Web of Science, con el fin de identificar un mayor número de referencias.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda se basó en la estrategia PICOS (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study*):

- P (paciente): pacientes con EPOC.
- I (intervención): entrenamiento del diafragma.
- C (intervención de comparación): no procede.
- O (resultados): disnea.
- S (estudios): ensayos clínicos controlados aleatorizados.

La estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos se realizó con una combinación de términos MeSH (*Medical Subject Headings*): “Pulmonary Disease, Chronic Obstructive”, “Diaphragm”, “Breathing exercises” y “Dyspnea”; junto con términos libres (términos TW): “COPD”, “Pulmonary Disease, Chronic Obstructive”, “Airflow Obstruction Chronic”, “Dyspnea”, “Breath Shortness”, “Breathlessness”, “Diaphragm, Training, Exercise”. Además, también se utilizó el término truncado “Random” para tratar de localizar ensayos clínicos aleatorizados. Todos los términos fueron combinados con los operadores booleanos AND y OR. Las estrategias de búsqueda específicas aparecen reflejadas en el material suplementario.

Criterios de inclusión

Se incluyeron exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados publicados en revistas nacionales e internacionales con revisión por pares (*peer-review*), en los cuales se evaluó el efecto del entrenamiento del diafragma sobre la disnea en pacientes con EPOC. De igual forma, se debía medir, al menos, la disnea como variable, la cual es el objeto de estudio de esta revisión.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios en los que se analizaba la eficacia sobre la disnea de determinados fármacos

y no del entrenamiento del diafragma, así como aquellos estudios que combinaran pacientes con EPOC y con otras patologías.

Proceso de selección de los estudios

En la primera fase se utilizó el programa Rayyan QCRI para la detección de artículos duplicados en las diferentes bases de datos. Una vez descartados los duplicados, los artículos se seleccionaron en función del título siempre y cuando estuviesen relacionados con el entrenamiento del diafragma sobre la disnea en la EPOC. En esta fase se descartaron todos aquellos artículos que no estaban relacionados con este tema de interés. A continuación, se excluyeron los artículos cuya lectura y análisis del resumen no correspondieran al tema de interés para esta revisión de la literatura. En la última fase se cribaron en función de su relación con el tema de investigación tras su lectura completa y considerando el cumplimiento de los criterios de inclusión para la aceptación o el rechazo de artículos.

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se valoró con el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), incluyendo el riesgo de sesgo de los estudios, la inconsistencia, la imprecisión, el sesgo de publicación, los resultados indirectos y otros factores que puedan influir en la calidad de la evidencia. Para sintetizar esta información, se elaboraron tablas de resumen de los hallazgos⁷.

Resultados

Proceso de identificación y selección de los estudios

Se obtuvieron 116 estudios. Tras la eliminación de los duplicados con el programa Rayyan QCRI, se procedió a la lectura del título y del resumen de 95, de los cuales 25 cumplieron los criterios de inclusión. Tras realizar una lectura del texto completo de estos estudios, se excluyeron 22 debido a que no cumplían los criterios específicos de selección; en concreto, 13 fueron excluidos debido a que el entrenamiento del diafragma no se valoró sobre la disnea sino sobre otras variables y los nueve ensayos restantes se centraban en la eficacia de un fármaco y no en el

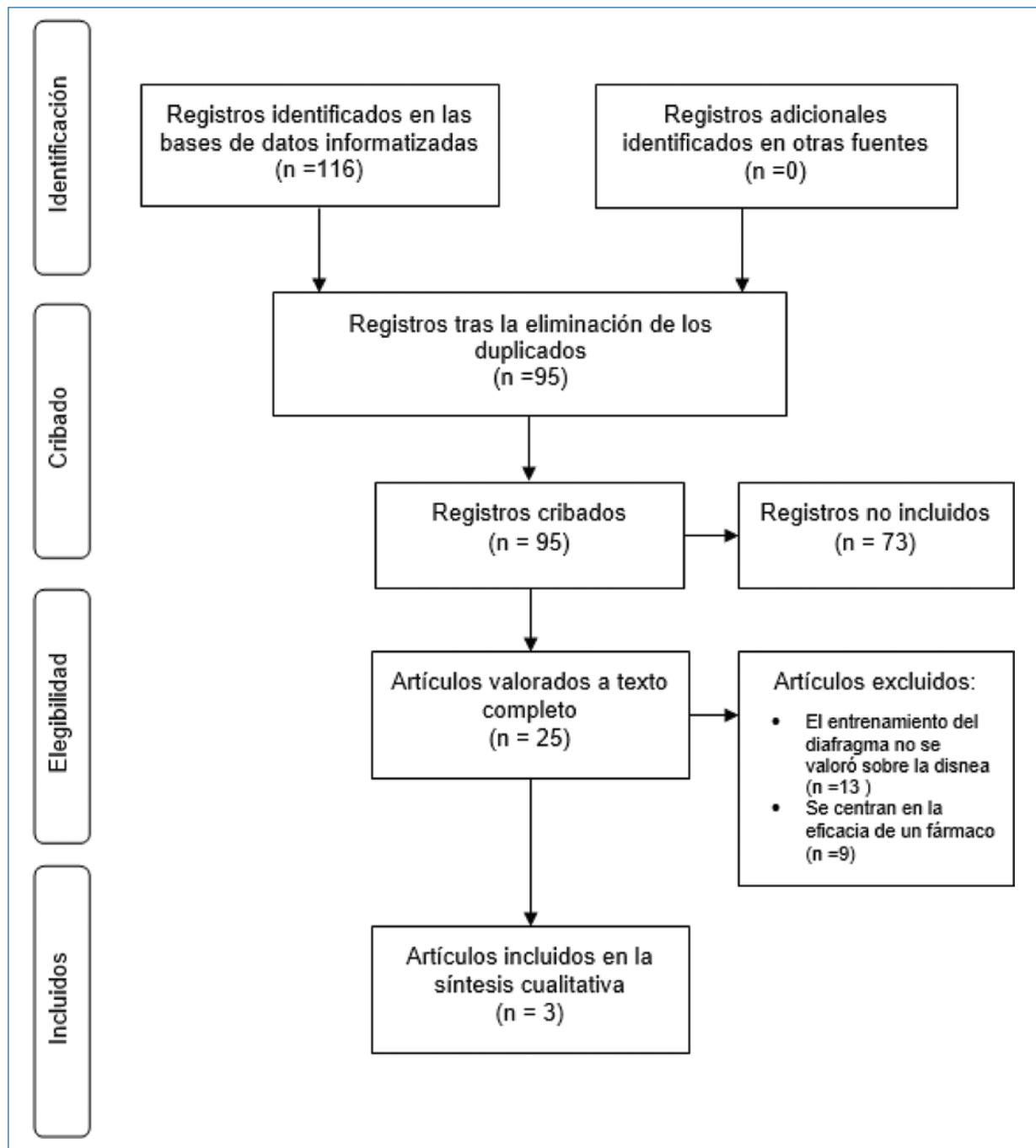


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

entrenamiento del diafragma. Finalmente, tres ensayos formaron parte de esta revisión sistemática (Fig. 1).

Tras realizar la búsqueda en las diferentes bases de datos se obtuvieron 116 de artículos: 8 en Pubmed, 20 en Cinahl, 0 en PsycINFO, 5 en SPORTDiscus, 13 en Academic Search Complete, 6 en Lilacs, 1 en IBECS, 36 en CENTRAL, 0 en SciELO y 27 en WOS Core Collection (Tabla 1).

Características generales de los estudios incluidos

Los tres estudios incluidos en esta revisión fueron todos ensayos clínicos controlados aleatorizados, cuyo periodo de publicación abarcó desde 2007 hasta 2021. Dos de ellos fueron desarrollados en Corea^{9,10} y uno fue publicado en Brasil⁸.

Tabla 1. Resultados obtenidos en cada base de datos

Plataforma	Base de datos	Resultados
National Library of Medicine	PubMed	8
EBSCO Host	Cinahl	20
	PsycINFO	0
	SPORTDiscus	5
	Academic Search Complete	13
Biblioteca Virtual en Salud	Lilacs	6
	IBECS	1
Cochrane Library	CENTRAL	36
Web of Science	SciELO	0
	WOS Core Collection	27

Tabla 2. Características generales de los estudios

Autores	Año de publicación	Revista	País de publicación	Diseño del estudio
Fernandes ⁸	2007	São Paulo	Brasil	ECA
Jeong-Il et al. ⁹	2016	Journal Physical Therapy Science	Corea	ECA
Gihoon et al. ¹⁰	2021	Technology and Health Care	Corea	ECA

ECA: ensayo clínico aleatorizado y controlado.

En cuanto a la revista de publicación, fue diferente en cada estudio: el de Fernandes⁸ se publicó en *São Paulo*, el de Jeong-Il et al.⁹ en *Journal Physical Therapy Science* y el de Gihoon et al.¹⁰ en *Technology and Health Care* (Tabla 2).

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los dominios que presentan el riesgo de sesgo más bajo son los de generación adecuada de la secuencia (sesgo de selección), ocultación de la secuencia (sesgo de selección) y cegamiento de evaluadores de resultado (sesgo de detección).

Respecto al cegamiento de los participantes y del personal, se ha encontrado un alto riesgo de sesgo en todos los estudios, ya que los pacientes conocían perfectamente la intervención y el grupo al que eran asignados. Igualmente, en la notificación selectiva de los resultados

se ha encontrado también un alto riesgo^{8,9} y un riesgo poco claro de sesgo¹⁰ debido a que los objetivos originales no coinciden o no se muestran todos con respecto a los objetivos publicados en el texto completo.

Además, no se especifica el número de repeticiones y series, ni el volumen de la respiración, lo cual supone un sesgo porque no se indica cómo se tiene que hacer la respiración diafragmática.

Respecto al sesgo de desgaste, la investigación de Fernandes⁸ presenta alto riesgo debido a que únicamente se analizaron los pacientes que finalizaron el estudio; el resto de los estudios presentan bajo riesgo en este ítem (Tabla 3).

Características de la muestra

La presente revisión sistemática incluye un total de 88 pacientes diagnosticados de EPOC, con una edad media de 64,8 años, teniendo el grupo más longevo 69.14 ± 11.61 años (grupo control de Gihoon et al.¹⁰) y el más joven 60 ± 7 años (grupo control de Fernandes⁸).

El tamaño muestral de cada grupo fue de 15 personas, excepto en el estudio de Gihoon et al.¹⁰, en cuyo grupo experimental había 7 pacientes y en el grupo control 14, así como en un grupo experimental de Fernandes⁸ en el cual también había 14 participantes.

El peso medio de los participantes osciló entre 74.0 ± 19 kg⁸ y 55.0 ± 7.43 kg¹⁰, siendo 63,4 kg la media del peso de todos los participantes.

La altura media fue de 1,64 m, encontrando en el grupo con menor estatura 1.58 ± 0.71 m¹⁰ m y en el de mayor estatura 1.67 ± 0.09 m⁸.

Respecto al índice de masa corporal (IMC), la media fue de $23,05$ kg/m², es decir, normal. En todos los grupos de todos los estudios, el IMC fue normal, sin sobrepeso, obesidad ni escasez de peso, excepto en el grupo control de Fernandes⁸, cuyos participantes tuvieron un IMC medio de 26 ± 4 (sobrepeso).

En cuanto al grado de disnea de los pacientes al inicio del estudio, en todos hubo pacientes con un grado de disnea moderada, pero en el de Fernandes⁸ también hubo pacientes con disnea grave y participantes sanos, y en el de Jeong-Il et al.⁹ se realizó la investigación con pacientes con disnea tanto leve como moderada o grave (Tabla 4).

Características de la intervención

En el ensayo de Fernandes⁸ había dos grupos experimentales y un grupo control, en el de Jeong-Il et al.⁹ dos grupos experimentales, y en el de Gihoon et al.¹⁰ un grupo experimental y un grupo control.

Tabla 3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

	Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Ocultación de la secuencia (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de evaluadores de resultado (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Fernandes M <i>et al.</i> (38) 2007	●	●	●	●	●	●	●
Jeong-II K <i>et al.</i> (39) 2016	●	●	●	●	●	●	●
Gihoon J <i>et al.</i> (40) 2021	●	●	●	●	●	●	●

Verde: bajo riesgo; rojo: alto riesgo; amarillo: riesgo poco claro.

Tabla 4. Características de las muestras de los estudios

Autores	Grupos de estudio	Edad (años)	Tamaño muestral (n)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Grado de disnea al inicio
Fernandes ⁸	GE1	63 ± 7	14	67,0 ± 16	1,66 ± 0,11	24 ± 5	Moderada
	GE2	60 ± 8	15	58,0 ± 11	1,64 ± 0,06	21 ± 4	Grave
	GC	60 ± 7	15	74,0 ± 19	1,67 ± 0,09	26 ± 4	Sanos
Jeong-II et al. ⁹	GE1	65,1 ± 4,1	15	66,2 ± 3,9	1,66 ± 0,34	23,6 ± 3,8	Leve, moderada y grave
	GE2	64,7 ± 4,4	15	64,9 ± 4,0	1,64 ± 0,39	22,8 ± 4,3	
Gihoon et al. ¹⁰	GE	61,4 ± 8,64	7	55,0 ± 7,43	1,58 ± 0,71	21,8 ± 1,33	Moderada
	GC	69,14 ± 11,6	14	59,14 ± 10,3	1,63 ± 0,34	22,1 ± 3,88	

GC: grupo control; GE: grupo experimental; GE1: grupo experimental 1; GE2: grupo experimental 2; IMC: índice de masa corporal.

Grupo experimental

El grupo experimental es el que recibe intervención con respiración diafragmática. En la [tabla 5](#) se puede comprobar que en todos los artículos la aplicación principal fue el protocolo de entrenamiento del diafragma mediante respiración diafragmática con la misma frecuencia por día en todos ellos (una vez al día).

La respiración diafragmática llevada a cabo consiste en que los fisioterapeutas colocan las manos sobre el recto abdominal, ubicado justo debajo de los cartílagos costales frontales, e inducen a los pacientes a inhalar de manera lenta y profunda por la nariz. En este

momento, los terapeutas aplican la resistencia adecuada al recto abdominal de los pacientes, y entonces este se eleva y los induce a inhalar profundamente, y los pacientes relajan los hombros y los mantienen relajados durante la inhalación profunda. La parte superior del pecho está fija para que no se mueva y solo se permite la elevación del abdomen.

En el trabajo de Fernandes⁸, la intervención fue la misma en los dos grupos experimentales y en el grupo control (respiración diafragmática). La diferencia entre ellos fue el estado inicial de los sujetos, ya que en el grupo experimental 1 los sujetos tenían EPOC moderada, en el grupo experimental 2 tenían EPOC grave y en el

Tabla 5. Características de la intervención

Autores	Grupos de estudio	Tipo de intervención	Frecuencia al día	Frecuencia a la semana	Duración de la sesión (minutos)	Duración del programa (semanas)	Número de sesiones
Fernandes ⁸	GE1	Respiración diafragmática	1 vez	2 veces	10	2	4
	GE2						
	GC						
Jeong-II et al. ⁹	GE1	Respiración diafragmática	1 vez	3 veces	30	5	15
	GE2	Respiración con retroalimentación					
Gihoon et al. ¹⁰	GE	Respiración abdomino-diafragmática	1 vez	5 veces	30	4	20
	GC	Estabilización respiratoria y <i>core</i> postural					

GC: grupo control; GE: grupo experimental; GE1: grupo experimental 1; GE2: grupo experimental 2.

Tabla 6. Variables y herramientas de medición

Autores	Variable principal	Herramienta de valoración	Variables secundarias	Herramienta de valoración
Fernandes ⁸	Disnea	Escala de Borg	Saturación de oxígeno Tiempo inspiratorio Tiempo espiratorio	Pulsioxímetro Cálculo
Jeong-II et al. ⁹	Disnea (índice BODE)	Escala mMRC	FEV1 Prueba de la marcha 6 minutos (índice BODE)	Espirometría Cronómetro y metro
Gihoon et al. ¹⁰	Disnea	Escala mMRC	FEV1 FVC	Espirometría

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council.

grupo control eran sanos. Es decir, en este estudio se comparó la repercusión de la respiración diafragmática según el grado de disnea.

En el ensayo de Jeong-II et al.⁹, en el segundo grupo experimental la intervención se llevó a cabo mediante respiración con retroalimentación. La retroalimentación se muestra de forma visual al paciente, para que la pueda emplear para respirar de manera más lenta, profunda y rítmica con los músculos abdominales. El método de ejercicio de respiración de retroalimentación consistió en que el paciente se sentara derecho y sujetara un dispositivo de respiración, teniendo una boquilla en la boca y mirando fijamente el conector. Los terapeutas presionan el botón de inicio del conector y cuando los pacientes ven que la gradación naranja alcanza la marca «dentro» inhalan, y cuando llega a la marca «fuera» exhalan. Si hay un pitido con una luz verde cuando la marca naranja está en «dentro» o en

«fuera», eso significa que el ejercicio de respiración de retroalimentación es normal.

La duración de la sesión de los grupos experimentales fue de 30 minutos, excepto en uno de los ensayos clínicos⁸, que fue de 10 minutos.

La frecuencia a la semana varía, encontrándonos en un estudio⁸ con una frecuencia de dos veces por semana, en otro¹⁰ de tres veces por semana y en el de mayor frecuencia⁹ cinco veces por semana.

En cuanto a la duración del programa, fue entre 2 y 5 semanas: en uno duró 2 semanas⁸, en otro 4 semanas¹⁰ y en otro 5 semanas⁹.

Por último, el número total de sesiones osciló de 4 a 20 sesiones. Hubo uno de 4 sesiones⁸, otro de 15 sesiones⁹ y el ensayo clínico aleatorizado con mayor número de sesiones fue el de Gihoon et al.¹⁰, con un total de 20 sesiones (Tabla 5).

Tabla 7. Resultados de la variable disnea

Autores	Grupo de estudio	Resultados intragrupo					Resultados intergrupo
		T0	T1	Diferencia de medias	Cambio (%)	p	
Fernandes ⁸	GE1	0,9	2,1	Empeora 1,2	133,3%	p < 0,05	GE1 vs. GE2: mejora 0,1 puntos (4,5%) a favor de GE1 (p < 0,001) GE1 vs. GC: mejora 0,24 puntos (12,9%) a favor de GC (p < 0,001) GE2 vs. GC: mejora 0,34 puntos (18,2%) a favor de GC (p < 0,001)
	GE2	1,46	2,2	Empeora 0,74	50,7%	p < 0,05	
	GC	0,9	1,86	Empeora 0,96	106,7%	p < 0,05	
Jeong-Il et al. ⁹	GE1	1,5	1,5	0	0%	p > 0,05	GE2 vs. GE1: mejora 0,23 puntos (18,1%) a favor de GE2 (p < 0,05)
	GE2	1,9	1,27	Mejora -0,63	21,7%	p < 0,001	
Gihoon et al. ¹⁰	GE	NE	NE	0,43 ± 0,53	NE	p > 0,05	GE vs. GC: no hubo diferencias significativas, ya que el valor intergrupo de p fue 0,107
	GC	NE	NE	0,86 ± 0,37	NE	p < 0,05	

GC: grupo control; GE: grupo experimental; GE1: grupo experimental 1; GE2: grupo experimental 2; NE: no especificado; T0: preintervención; T1: posintervención.

Variables y herramientas de medición

La variable disnea, objeto de estudio de esta revisión, se valoró en todos los ensayos clínicos incluidos. Sin embargo, se utilizaron dos escalas diferentes. En uno de los estudios⁸ se usó la escala de la disnea de Borg; a cada participante se le aplicó esta escala al inicio y al final del programa. La escala de Borg es una escala lineal de 0 a 10, siendo 0 la mínima y 10 la máxima gravedad de la disnea⁸. En los dos ensayos clínicos restantes^{9,10} se utilizó la escala mMRC (escala de disnea modificada del Medical Research Council). Se trata de una escala heteroadministrada que consta de cinco niveles y cuya puntuación va de 0 a 4 puntos. No tiene puntos de corte; a mayor puntuación, menor tolerancia a la actividad debido a la disnea¹¹ (Tabla 6).

Resultados

La variable disnea en los grupos experimentales en los que se interviene solo con respiración diafrágica de los ensayos clínicos aleatorizados de esta revisión no mejora, sino que se mantiene igual⁹ o incluso empeora, con diferencias estadísticamente significativas en el estudio de Fernandes⁸.

La variable disnea en los grupos experimentales del estudio de Fernandes⁸ empeora, siendo el grupo experimental 1 (pacientes con EPOC moderada) el que presenta una mayor diferencia de medias, con 1,2 puntos de diferencia, y un porcentaje de cambio del 133,3%. Sin embargo, en el grupo experimental de Gihoon et al.¹⁰ la diferencia de medias fue de 0,43 ± 0,53; dicho cambio no es estadísticamente significativo (p > 0,05) y no se sabe si mejora o empeora debido a

la falta de datos. En el grupo experimental de respiración diafrágica del artículo de Jeong-Il et al.⁹ no hubo modificaciones. Por el contrario, en el grupo experimental de respiración diafrágica con retroalimentación de Jeong-Il et al.⁹ sí hubo cambios estadísticamente significativos (p < 0,001) de mejora tras realizar la intervención, con una diferencia de medias de -0,63 puntos y un porcentaje de cambio del 21,7%.

La sensación de disnea presenta un comportamiento semejante y coincidente entre los grupos del estudio de Fernandes⁸, con un aumento durante la actividad y manteniéndose elevada después. Al comparar el grupo experimental de pacientes con EPOC moderada frente al grupo experimental de pacientes con EPOC grave se observa una mejora de 0,1 puntos (4,5%) a favor del grupo experimental de pacientes con EPOC moderada (p < 0,001). Al comparar el grupo experimental de pacientes con EPOC moderada frente al grupo de sujetos sanos hay una mejora de 0,24 puntos (12,9%) a favor del grupo de sujetos sanos, al igual que cuando se compara el grupo experimental de pacientes con EPOC grave con el grupo de sujetos sanos, ya que también mejora, y en este caso más, en concreto 0,34 puntos (18,2%) a favor del grupo de sujetos sanos (p < 0,001).

Al comparar el grupo de respiración diafrágica con retroalimentación de Jeong-Il et al.⁹ con el grupo de respiración diafrágica se aprecia una mejora de 0,23 puntos (18,1%) a favor del grupo de respiración diafrágica con retroalimentación, de forma significativa (p < 0,05).

En el estudio de Gihoon et al.¹⁰ no hubo diferencias significativas entre grupos (p = 0,107) (Tabla 7).

Discusión

A partir de los tres estudios incluidos se pudo analizar un total de 88 pacientes diagnosticados de EPOC, con una edad media de 64,8 años, similar a lo encontrado por Soriano et al.¹², en cuya investigación explican que la mayor prevalencia de EPOC en España se da en población de 40 a 80 años. Si se compara con otros estudios realizados fuera de España, la edad media de los pacientes también coincide, como por ejemplo en el estudio de Zou et al.¹³, en el que además de ello se indica que dicha edad media está relacionada con la edad media de los principales factores de riesgo de la EPOC.

El peso medio de los participantes fue de 63,4 kg y la altura media de 1,64 m; respecto al IMC, la media total fue de 23,05 kg/m², es decir, normal. En el estudio de Fernandes⁸, a los pacientes se les clasificó en diferentes grupos en función del grado de disnea que presentaron, de tal manera que en el grupo de pacientes con EPOC moderada el IMC fue de 24 ± 5 kg/m², en el grupo de pacientes con EPOC grave fue de 21 ± 4 kg/m² y en el grupo de sujetos sanos fue de 26 ± 4 kg/m²; es decir, a mayor grado de disnea, menor IMC. Estos datos coinciden con los estudios de Casanova Macario et al.¹⁴ y de Keogh y Mark Williams¹⁵, en los cuales se explica que un IMC más bajo se relaciona con un peor pronóstico y con un mayor grado de EPOC. La pérdida de peso, la disminución del IMC y la desnutrición, relacionadas fundamentalmente con la pérdida de la masa magra, pueden aparecer en estadios avanzados de la EPOC. Además, conforme disminuye el IMC se incrementa el riesgo de mortalidad, según los datos obtenidos por Guo et al.¹⁶ en su metaanálisis.

En todos los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, el protocolo de entrenamiento del diafragma se realizó mediante respiración diafragmática y con la misma frecuencia (una vez al día). La duración de la sesión fue de 30 minutos, excepto en uno de los ensayos clínicos⁸, que fue de 10 minutos. La frecuencia a la semana fue de 2 a 5 veces y el número total de sesiones osciló de 4 a 20 durante un total de 2 a 5 semanas. Esta manera de llevar a cabo la respiración diafragmática es similar a la de otras investigaciones, como por ejemplo la de Toprak et al.¹⁷, en la cual se llevó a cabo un programa de respiración diafragmática para mujeres con incontinencia urinaria 30 minutos al día, una vez por día, durante 6 semanas. También es similar a la del ensayo clínico de Fiskin y Sahin¹⁸, que analizaron la respiración diafragmática en la diabetes

gestacional con una frecuencia de una vez al día, 5 minutos por sesión, durante 4 semanas, y a la del estudio de Yadav et al.¹⁹, en el que se empleó un protocolo de respiración diafragmática en pacientes con ansiedad, estrés y depresión de 12 minutos al día, una vez por día, durante 5 semanas. Cabe destacar que no se encontró ningún otro ensayo clínico que describiera la intervención de la respiración diafragmática en pacientes con EPOC, ni tampoco en pacientes con otras patologías respiratorias, para poder compararlos con esta revisión.

Al comprobar los resultados, en general, el grupo experimental que recibió respiración diafragmática no mejoró la variable disnea, sino que se mantuvo igual^{9,10} o incluso empeoró en uno de los estudios⁸. Esto podría deberse a que se utilizaron escalas diferentes, es decir, en los dos ensayos en que se mantuvo igual la disnea fue evaluada con la escala mMRC, y en el que empeoró se valoró con la escala de Borg. Estos hallazgos son concordantes con los de la investigación de Mendes et al.²⁰, en la que se evaluaron los efectos de la respiración diafragmática y de la respiración diafragmática combinada con los labios fruncidos sobre la cinemática de la pared torácica y la disnea en sujetos con EPOC, y los resultados mostraron, al igual que en nuestra investigación, que la disnea no se modificó con la respiración diafragmática, en este caso utilizando la escala de Borg. Los resultados también coinciden con los del estudio descriptivo prospectivo de Morrow et al.²¹, en el que se observó que la respiración diafragmática podía mejorar transitoriamente la actividad del músculo diafragmático, pero sin una reducción asociada de la disnea.

Los grupos que presentaron cambios estadísticamente significativos de mejora fueron el grupo de Gihoon et al.¹⁰ en el que se realizó estabilización respiratoria y *core* postural y el grupo experimental 2 de Jeong-II et al.⁹ en el que se realizó respiración con retroalimentación. En el primer caso, la posible explicación podría ser que el análisis fluoroscópico del movimiento diafragmático demostró un efecto superior de la técnica de estabilización respiratoria y *core* postural sobre la técnica de respiración diafragmática en el movimiento diafragmático. De manera similar, el grupo de estabilización respiratoria y *core* postural demostró un movimiento descendente diafragmático seis veces mayor que el grupo de respiración diafragmática. Esta discrepancia en el movimiento diafragmático puede deberse a la diferencia metodológica. La técnica de respiración diafragmática está diseñada principalmente para activar de manera selectiva el

músculo del diafragma. Este movimiento de expansión toracoabdominal anterior crea una presión intraabdominal abierta similar a una tijera, que puede aumentar aún más el movimiento diafragmático descendente natural. Por el contrario, la estabilización respiratoria y *core* postural activa toda la cadena muscular de respiración y estabilización del núcleo, incluido el diafragma, el oblicuo externo del abdomen, el oblicuo interno del abdomen, el músculo multífido y los músculos del suelo pélvico. Una posible razón subyacente para un efecto de movimiento diafragmático descendente superior del grupo de estabilización respiratoria y *core* postural puede atribuirse a una activación coordinada del diafragma, el suelo pélvico y los músculos abdominales superficiales y erectores de la columna (cadena respiratoria), lo que expande la pared toracoabdominal en las direcciones anterior, posterior, inferior y medial-lateral. Esta expansión multidireccional mejora la limpieza de las vías respiratorias y el volumen y la capacidad pulmonar de inspiración y espiración. Además, los pacientes con EPOC presentaban una movilidad progresivamente restringida de la estructura del tórax, la caja torácica y la pared abdominal, y una pérdida de movimiento toracoabdominal asociada, lo que resultó en un reclutamiento compensatorio de los músculos respiratorios accesorios de la caja torácica, incluidos el trapecio superior, el escaleno y el esternocleidomastoideo. Sin embargo, después de la intervención de estabilización respiratoria y *core* postural, todos los pacientes fueron capaces de activar los músculos de la cadena diafragmática-respiratoria, lo que expandió la pared abdominal y facilitó el movimiento toracoabdominal asociado, y posteriormente inhibió los músculos accesorios hiperactivos y alargó los músculos acortados, mejorando así la condición de disnea^{22,23}.

En el estudio de Jeong-II et al.⁹, la discrepancia entre ambos grupos podría estar relacionada con las actividades de los músculos esternocleidomastoideo y escaleno, ya que estos disminuyen en el grupo que realiza ejercicios de respiración con retroalimentación en comparación con el grupo que realiza ejercicios de respiración diafragmática. La inhalación profunda y lenta, como la que se hace en el ejercicio respiratorio de retroalimentación, disminuye la actividad del músculo esternocleidomastoideo. Por lo tanto, es eficaz para inhibir el uso excesivo de sinergistas del músculo respiratorio. En la investigación de Chiti et al.²⁴ se encontró que la actividad del músculo escaleno aumentaba en la disnea, la inducción inhalatoria y el esfuerzo inhalatorio, y sería útil reducir la actividad muscular

sinérgica, como la del músculo escaleno, durante la ventilación mecánica. Se demostró que los cambios en la actividad muscular del diafragma mejoran la capacidad respiratoria debido a su efecto de sinergia mientras estos dos músculos están en inhalación²⁵. Estos hallazgos respaldaron la investigación, por lo que se puede ver que el aumento de la actividad mediante el ejercicio de respiración de retroalimentación es efectivo para reducir la carga respiratoria mecánica, y por ello con este entrenamiento mejora la disnea, y no con la respiración diafragmática.

Conclusiones

La literatura analizada no muestra que el entrenamiento del diafragma sea efectivo para mejorar la disnea en pacientes con EPOC. El único tipo de entrenamiento del diafragma realizado en los estudios fue la respiración diafragmática. El protocolo de entrenamiento tuvo una frecuencia de una vez al día, 2-5 veces por semana, una duración de 10-30 minutos por sesión, una duración total del programa de 2-5 semanas y un número de sesiones entre 4 y 20. Las herramientas de valoración de la disnea fueron la escala mMRC y la escala de Borg.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

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.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/RPR.23000025. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del autor. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015;20:1160-71.
2. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 2011;11:36.
3. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21:14-23.
4. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10:447-58.
5. Gea J, Orozco Levi M, Barreiro E. Particularidades fisiopatológicas de las alteraciones musculares en el paciente con EPOC. *Nutr Hosp*. 2006;21(Supl 3):62-8.
6. Sauleda Roig J. Consecuencias clínicas de la disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Nutr Hosp*. 2006;21:69-75.
7. Aguayo-Aledo JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014;92:82-8.
8. Fernandes M. Study of respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during diaphragmatic breathing. *São Paulo*. 2007; 112.
9. Jeong-II K, Dae-Keun J, Hyun C. The effects of breathing exercise types on respiratory muscle activity and body function in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Phys Ther Sci*. 2016;28:500-5.
10. Gihoon J, Chanhee P, Jongseok H, Joshua S, Chunghwi Y, Woochol JC. Effects of core-postural stabilisation on fluoroscopy diaphragmatic measurement and dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized single-blinded clinical trial. *Technol Health Care*. 2021;29(Suppl 1):359-66.
11. Williams N. The MRC breathlessness scale. *Occup Med (Lond)*. 2017;67:496-7.
12. Soriano J, Miravittles M, Borderías L, Durán-Tauleria E, García Río F, Martínez J, et al. Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: relationship to smoking, death rates and other determining factors. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:522-30.
13. Zou J, Sun T, Song X, Liu YM, Lei F, Chen MM, et al. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data. *Respir Res*. 2022;23:90.
14. Casanova Macario C, Torres Tajés JP, Martín Palmero MA. COPD disease and malnutrition. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Suppl 4):31-5.
15. Keogh E, Mark Williams E. Managing malnutrition in COPD: a review. *Respir Med*. 2021;176:106248.
16. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4225.
17. Toprak N, Sen S, Varhan B. The role of diaphragmatic breathing exercise on urinary incontinence treatment: a pilot study. *J Bodyw Mov Ther*. 2022;29:146-53.
18. Fiskin G, Sahin N. Nonpharmacological management of gestational diabetes mellitus: diaphragmatic breathing exercise. *Altern Ther Health Med*. 2021;27(Suppl 1):90-6.
19. Yadav A, Kaushik RM, Kaushik R. Effects of diaphragmatic breathing and systematic relaxation on depression, anxiety, stress, and glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Int J Yoga Therap*. 2021;31:13.
20. Mendes LP, Moraes KS, Hoffman M, Vieira DS, Ribeiro-Samora GA, Lage SM, et al. Effects of diaphragmatic breathing with and without pursed-lips breathing in subjects with COPD. *Respir Care*. 2019;64:136-44.
21. Morrow B, Brink J, Grace S, Pritchard L, Lupton-Smith A. The effect of positioning and diaphragmatic breathing exercises on respiratory muscle activity in people with chronic obstructive pulmonary disease. *S Afr J Physiother*. 2016;72:315.
22. Yoon HS, Cha YJ, You SH. Effects of dynamic core-postural chain stabilization on diaphragm movement, abdominal muscle thickness, and postural control in patients with subacute stroke: a randomized control trial. *NeuroRehabilitation*. 2020;46:381-9.
23. Chun EM, Han SJ, Modi HN. Analysis of diaphragmatic movement before and after pulmonary rehabilitation using fluoroscopy imaging in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:193-9.
24. Chiti L, Biondi G, Morelot-Panzini C. Scalene muscle activity during progressive inspiratory loading under pressure support ventilation in normal humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164:441-8.
25. Jung JH, Shim JM, Kwon HY. Effects of abdominal stimulation during inspiratory muscle training on respiratory function of chronic stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2014;26:73-6.

Vacunación antineumocócica: situación actual

Pneumococcal vaccination: current status

Javier de Miguel-Díez^{1*}, Mariara Calderón-Alcalá², Sara Calero-Pardo³, Ingrid J. Frías-Benzant¹,
Patricia Mínguez-Clemente⁴ y Beatriz Raboso-Moreno³

¹Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid; ²Servicio de Neumología, Hospital Universitario Infanta Leonor; ³Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe; ⁴Servicio de Neumología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. Madrid, España

Resumen

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* originan una importante morbilidad y mortalidad. Entre las personas más susceptibles a su desarrollo se encuentran las de mayor edad, los pacientes inmunodeprimidos y aquellos con comorbilidad, pudiendo presentar además una mayor gravedad y una evolución más desfavorable. Las pautas de vacunación frente al neumococo tienen como objetivo disminuir la incidencia de estas infecciones. Las recomendaciones para ello han ido cambiando a lo largo de los años. La reciente aprobación de la vacuna neumocócica conjugada 20-valente simplifica la pauta previa, al unificar las indicaciones de vacunación en población adulta a partir de los 60 años con y sin factores predisponentes, así como en menores de 60 años con condiciones de riesgo. Está autorizada para mayores de 18 años, por lo que en menores se mantiene la pauta previa: a) si no hay factores ni condiciones de riesgo, se indican tres dosis de vacuna neumocócica conjugada 13 o 15-valente a los 2, 4 y 11 meses; b) si existen factores o condiciones de riesgo, a partir de los 2 años de edad puede ser necesario asociar la vacuna neumocócica de polisacáridos de 23 serotipos.

Palabras clave: Neumonía. Neumocócica. Vacunación. Antineumocócica. Polisacárida. Conjugada.

Abstract

Streptococcus pneumoniae infections cause significant morbidity and mortality. Among the people most susceptible to infections are the elderly, immunosuppressed patients, and those with comorbidities, presenting a greater severity and a more unfavorable condition. Vaccination guidelines against pneumococcus aim to reduce the incidence of these infections, whose recommendations have changed over the years. The recent approval of the 20-valent conjugate pneumococcal vaccine simplifies the previous regimen, by unifying the indications for vaccination in the adult population aged 60 years and older with and without predisposing factors, as well as in those aged under 60 years with conditions of risk. It is authorized for the individuals aged over 18 years, so the previous regimen has been maintained in minors: a) if there are no risk factors or conditions, three doses are indicated: 13- or 15-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 11 months and b) if there are risk factors or conditions, it may be necessary to associate the 23 serotypes pneumococcal polysaccharide vaccine from 2 years of age.

Keywords: Pneumonia. Pneumococcal. Vaccination. Antipneumococcal. Polysaccharide. Conjugate.

*Correspondencia:

Javier de Miguel-Díez
E-mail: javier.miguel@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 17-07-2023

Fecha de aceptación: 25-07-2023

DOI: 10.24875/RPR.23000027

Disponible en internet: 21-09-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(4):124-132

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

Streptococcus pneumoniae es una bacteria grampositiva con una cápsula compuesta por polisacáridos, que permiten diferenciar casi 100 serotipos¹. Los portadores asintomáticos son más prevalentes entre los niños y los individuos mayores de 60 años, ya que este microorganismo forma parte de la microbiota normal de las vías respiratorias altas².

Las infecciones por *S. pneumoniae* originan una importante morbilidad y mortalidad³. Su presentación clínica es variable: puede provocar desde infecciones leves, como otitis media y sinusitis, hasta formas graves como neumonía, meningitis o sepsis. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) se define por la detección de *S. pneumoniae* en un territorio del organismo que normalmente es estéril, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Su incidencia es más alta en niños menores de 2 años, en personas mayores y en sujetos con comorbilidad⁴. En Europa, las mayores incidencias de ENI se han descrito en los países nórdicos, Holanda e Irlanda, mientras que en los países del centro y del sur se han registrado cifras menores⁵.

Hasta hace poco tiempo se disponía de dos vacunas antineumocócicas: la de polisacáridos 23-valente (VNP23) y la conjugada 13-valente (VNC13). La VNP23 incluye los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, mientras que la VNC13 incluye los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Sus diferentes mecanismos de acción explican su distinto comportamiento. La VNP23 origina anticuerpos por un mecanismo independiente de los linfocitos T (por lo que no genera memoria inmunitaria), los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de tolerancia inmunitaria y no actúa sobre la colonización nasofaríngea. En cambio, la VNC13 estimula la respuesta por linfocitos T e induce la formación de linfocitos B de memoria (lo que origina memoria inmunitaria), y genera una respuesta inmunitaria más potente que la producida por la VNP23¹.

En el año 2023 se ha comercializado una nueva vacuna conjugada 20-valente (VNC20) que contiene siete serotipos más que la VNC13, induce una fuerte respuesta inmunitaria frente a los serotipos que la componen y tiene una seguridad y una tolerancia similares a las de la VNC13. Los serotipos que incluye la VNC20 causan la mayor parte de las enfermedades neumocócicas que se producen en Europa. Así, se ha detectado que los siete serotipos añadidos a la VNC13 fueron los

causantes del 37,6% de los casos de ENI en los países europeos en 2018⁶.

Las recomendaciones sobre la vacunación antineumocócica han evolucionado a lo largo del tiempo. En los primeros años de la década de 1980 se utilizó la VNP23, recomendándose en mayores de 2 años con determinada comorbilidad y en todos los mayores de 65 años⁷. En el año 2000 se introdujo una vacuna 7-valente (VNC7) en el calendario vacunal de los niños, que fue sustituida por la VNC13 en 2010⁸. En 2012 se recomendó la administración de VNC13 asociada a VNP23 en adultos mayores de 19 años inmunocomprometidos, con fugas de líquido cefalorraquídeo o con implantes cocleares⁹. En 2014, la VNC13 fue recomendada en todos los adultos mayores de 65 años^{10,11}. Hay que tener en cuenta que la generalización de la vacuna VNC13 a los menores de 2 años se ha traducido en una menor incidencia de ENI en la infancia, propiciando una inmunidad de rebaño que ha beneficiado también a los adultos, lo que ha conducido a una disminución global de esta enfermedad¹. No obstante, los serotipos cubiertos por la VNC13 han disminuido en los últimos años como causa de ENI, mientras que han aumentado los serotipos no cubiertos por la VNC13¹.

Todas estas evidencias han conducido a que la vacunación antineumocócica se haya extendido notablemente entre los adultos de numerosos países, generalizándose la recomendación de vacunar a los sujetos con riesgo elevado de ENI (por ejemplo, asplénicos e inmunosuprimidos)¹². Sin embargo, debemos tener presente que la eficacia de las vacunas 23 y 13-valente para prevenir la ENI en adultos es limitada¹³, lo que confiere a la VNC20 un esperado valor añadido⁶.

Epidemiología

La ENI es la presentación más grave de la infección producida por *S. pneumoniae*. Su incidencia es variable y depende del grupo poblacional estudiado, el estatus vacunal, los serotipos más prevalentes y la ubicación geográfica. A lo largo de esta revisión se hace referencia, sobre todo, a la población adulta en nuestro entorno sanitario, no sin antes abordar la situación epidemiológica en Estados Unidos, donde surgió la primera vacuna antineumocócica (VNC7) en el año 2000. Allí se registra actualmente una incidencia de ENI de 36,4 casos por 100.000 habitantes en personas mayores de 65 años. Esta cifra se considera muy elevada en comparación con el grupo de edad comprendida entre 18 y 64 años, en el que la incidencia es de 3,8 casos por 100.000 habitantes. En individuos con

inmunosupresión secundaria al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con neoplasias hematológicas se han descrito incidencias, en los mismos grupos de edad, de 173 y 186 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Sin embargo, desde la sustitución en el año 2010 de la vacuna VNC7 por la VNC13 la incidencia se redujo entre el 12% y el 32% en los adultos mayores de 65 años. Hay que destacar que en los niños menores de 5 años la disminución de la incidencia global fue del 64%^{14,15}.

En España, la vacunación antineumocócica se recomendó para la población infantil en el año 2015, pero su inclusión en el calendario vacunal no fue efectiva en la mayoría de las comunidades autónomas hasta 2016. A pesar del retraso en la inclusión de la vacuna, para el año 2017 los registros de primovacunación fueron del 97%. Desde entonces, ha disminuido la incidencia de ENI. A pesar de ello, en los registros disponibles desde 2015 hasta 2021 la incidencia sigue siendo elevada en el grupo de menores 5 años, siendo más llamativa en los menores de 1 año (21,37 casos por 100.000 habitantes). El siguiente grupo más afectado es el de los mayores de 65 años, en el que la incidencia global es de 18,07 casos por 100.000 habitantes, siendo el incremento aún mayor en el subgrupo de 85 años o más, en el que se registra una incidencia de 30,46 casos por 100,000 habitantes. En todos los casos analizados, la tasa de incidencia es mayor en los varones a partir de los 45 años. La letalidad media que se ha registrado es de 14,84, siendo mucho mayor en el grupo de personas mayores de 85 años¹⁶.

En la Comunidad de Madrid, desde la inclusión de la VNC13 en el calendario vacunal hasta la actualidad, se ha estimado una mortalidad global del 14,2% por ENI en los adultos. Esta cifra está influenciada por la edad avanzada (es más alta en personas mayores de 85 años) y por la presencia de comorbilidad (inmunosupresión, tabaquismo, diabetes y enfermedad cardiovascular, entre otras). A pesar de lo esperado, los pacientes con patología respiratoria crónica no tienen una tasa más alta de morbilidad ni de mortalidad (11% en Madrid), probablemente porque la cobertura de vacunación en ellos es mayor^{14,16}. Por otra parte, en nuestro entorno sanitario, como en la mayoría de las regiones y de los países, se ha observado una disminución de los casos de ENI durante la pandemia de COVID-19 en todos los grupos de edad y en ambos sexos¹⁶.

En relación con los serotipos más frecuentes, del total de los 101 serotipos reconocidos mundialmente en nuestro entorno destacan los siguientes: 8, 3, 22F,

9N, 12F, 19A, 11A, 24F, 14, 23B, 6C, 10A, 23A y 31. De ellos, los serotipos 8 y 3 han sido los causantes del 34,5% de los casos reportados de ENI. No obstante, cabe señalar que la información de los serotipos solo se ha registrado en el 44,4% de los casos de ENI notificados. En general, estos serotipos son también los predominantes en el entorno europeo^{16,17}.

Manifestaciones clínicas

S. pneumoniae es un colonizador de la rinofaringe en niños y adultos. Sin embargo, además de producir infección local puede producir enfermedad invasiva como consecuencia de su diseminación hematogena. La fisiopatología y la letalidad de la ENI dependen del lugar primario de la infección, de la presencia o ausencia de bacteriemia por *S. pneumoniae* y del estado inmunitario del huésped. La meningitis sigue siendo la complicación más temida y grave; incluso con tratamiento antimicrobiano adecuado, tiene una tasa de mortalidad del 20-30%¹⁴. No obstante, la afectación respiratoria sigue siendo la causa de muerte más frecuente en los adultos.

Otras complicaciones ahora menos habituales son las siguientes: endocarditis, pericarditis, artritis, ileítis, apendicitis y peritonitis. Una manifestación inusual es el síndrome de Austrian, caracterizado por neumonía, endocarditis y meningitis. Tiene una mortalidad del 32% y una incidencia de 0,9-7,8/10 millones-años habitantes. Esta curiosa presentación de la ENI fue descrita por vez primera en 1862. En España contamos con la descripción de un caso en el año 2018^{18,19}.

Para el diagnóstico se requiere la realización de una adecuada anamnesis y exploraciones complementarias tales como analítica sanguínea y pruebas de imagen enfocadas al órgano o sistema afectado. El estudio microbiológico, con hemocultivo y serotipificación, es muy importante, dadas las altas tasas de resistencia antibiótica que se han registrado en las últimas décadas.

Factores de riesgo

La neumonía neumocócica y la ENI suponen un grave problema de salud, sobre todo en las personas de mayor edad, inmunodeprimidas y con comorbilidad, factores que les hacen más susceptibles a la infección, así como a presentar una mayor gravedad y una evolución más desfavorable^{20,21}.

Tabla 1. Grupos de riesgo para enfermedad neumocócica

Grupos de alto riesgo	Inmunodeprimidos
	Inmunodeficiencias y deficiencias del sistema del complemento
	Tratamiento inmunosupresor
	Asplenia o disfunción esplénica grave
	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
	Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico
	Trasplante de órgano sólido
	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
	Inmunocompetentes con las siguientes patologías
	Fístula de líquido cefalorraquídeo
	Implante coclear
	Antecedente de enfermedad neumocócica
	Cirrosis hepática
	Patología crónica
	Enfermedad neurológica y neuromuscular grave
	Enfermedad hepática crónica
	Diabetes <i>mellitus</i>
	Enfermedad celiaca
	Personas institucionalizadas
	Alcoholismo y tabaquismo crónicos
	Receptores de concentrados de factores de la coagulación
	Síndrome de Down
	Obesidad mórbida (índice de masa corporal > 39 kg/m ²)
	Antecedente de neumonía que precisó hospitalización

Modificada de ref. 28.

Se considera que las siguientes condiciones o patologías de base son factores de riesgo para desarrollar enfermedad neumocócica (Tabla 1)²¹:

- Edad: es uno de los principales factores de riesgo, con unas tasas más altas de incidencia y letalidad en mayores de 65 años, pero sobre todo a partir de 75-80 años. Esto se debe tanto a la existencia de enfermedades predisponentes como a la inmunosenescencia, que implica una disminución de la respuesta inmunitaria, tanto celular como humoral²⁰⁻²².
- Inmunosupresión: infección por VIH, trasplantes de órganos sólidos o de progenitores hematopoyéticos, tratamiento con quimioterapia, cualquier tumor sólido o hematopatía maligna, enfermedad autoinmunitaria,

tratada o no con corticoides, inmunosupresores o productos inmunobiológicos, diabetes, fístulas de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares, asplenia anatómica o funcional^{21,23}.

- Alcoholismo: es un factor de riesgo independiente que favorece la aparición de cuadros más graves, e incluso en algún estudio se ha descrito una mayor incidencia de ingreso en la unidad de cuidados intensivos²⁴. Su relación es dependiente de la dosis y se debe, en parte, a un déficit de la inmunidad (alteración funcional de los macrófagos alveolares, polimorfonucleares y linfocitos B), asociado en muchas ocasiones a estados de malnutrición, hepatopatía, tabaquismo o mala higiene dental.

- Tabaquismo activo: supone un aumento del riesgo debido a la disminución del aclaramiento mucociliar pulmonar y nasal, el aumento de la adherencia bacteriana y la disminución en la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa²⁴. El mayor riesgo de ENI ocurre en fumadores activos con un índice de paquetes-año (IPA) ≥ 15 sin comorbilidad (relación dependiente de la dosis), en exfumadores con un IPA ≥ 20 con menos de 10 años sin fumar y en cualquier fumador, con independencia de su edad y de su IPA, que padezca alguna enfermedad respiratoria^{25,26}.
- Enfermedades crónicas en distintos aparatos o sistemas:
 - Respiratorio: principalmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma, sobre todo si está mal controlada.
 - Cardiovascular: la cardiopatía que más predispone es la insuficiencia cardíaca crónica. Otras enfermedades cardiovasculares que también pueden aumentar el riesgo son la cardiopatía isquémica, las valvulopatías al menos moderadas, las cardiopatías congénitas y la hipertensión arterial con afectación cardíaca.
 - Renal: la enfermedad renal crónica es otro factor predisponente, que aumenta el riesgo en estadios avanzados (estadio 4 o 5, con un filtrado glomerular estimado < 30 ml/min/1,73 m²), con una alteración de la inmunidad innata y adaptativa. La presencia de proteinuria y la progresión en la caída del filtrado glomerular estimado son los factores predisponentes más destacados.
 - Digestivo: la enfermedad hepática en su etapa terminal presenta una disfunción inmunitaria, debida en parte a la inflamación sistémica, con un mayor riesgo de infecciones. Por el mismo motivo, la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, ya sea enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, se considera un factor de riesgo.
 - Infección neumocócica previa: el antecedente de neumonía aumenta el riesgo de un episodio posterior entre 2,39 y 6,25 veces²⁷.

Vacunas antineumocólicas

Vacuna neumocócica de polisacáridos 23-valente

La VNP23 fue la primera vacuna antineumocócica²⁸. Se comercializó en los Estados Unidos en 1983 y comenzó a utilizarse en España en 1999. Contiene 23 polisacáridos capsulares, lo que representa al menos

entre el 85% y el 90% de los patógenos causantes de enfermedad neumocócica en los Estados Unidos²⁹. Tiene entre un 50% y un 80% de efectividad en la prevención de la ENI²⁹.

Se recomienda vacunar a todas las personas a partir de los 65 años y a pacientes con edades comprendidas entre los 2 y 65 años con las siguientes patologías: cardiopatías crónicas (exceptuando la hipertensión arterial), enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo el asma), diabetes, fuga de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares, alcoholismo, hepatopatías crónicas, tabaquismo, drepanocitosis, asplenia congénita o adquirida, inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, procesos oncológicos y pacientes sometidos a medicación inmunosupresora o receptores de trasplantes. Los pacientes vacunados antes de los 65 años deben ser revacunados, excepto si la vacuna se ha administrado menos de 10 años antes de cumplir los 65 años, en cuyo caso deben ser revacunados 10 años después de haberse vacunado la primera vez. Se recomienda que los pacientes con asplenia funcional o anatómica y los inmunocomprometidos reciban dosis repetidas cada 10 años a partir de la primera dosis^{30,31}. Esta vacuna es efectiva en los pacientes infectados por VIH o que padecen un síndrome de inmunodeficiencia adquirida, como se demostró en un estudio llevado a cabo en Canadá³². Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud considera insuficientes los beneficios de la vacunación y recomienda una prevención indirecta con trimetoprima-sulfametoxazol en ciertos casos³³.

Esta vacuna se administra en inyección única, intramuscular o subcutánea. Se debe vigilar al paciente en los 15 minutos posteriores a su administración, por el riesgo de anafilaxia o síncope²⁹. Las principales reacciones adversas derivadas de su uso (más del 10% de los pacientes) son dolor o hipersensibilidad en el sitio de la inyección (60%), induración en el sitio de la inyección (20%), cefalea (17%), eritema en el sitio de la inyección (16%), astenia (13%) y mialgia (12%)²⁹. Las contraindicaciones para su administración incluyen el antecedente de alergia o reacción anafiláctica a cualquiera de sus componentes o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico²⁹. El embarazo no contraindica su administración, recomendándose en embarazadas con alto riesgo de infección neumocócica³⁴.

Vacuna neumocócica conjugada

Las vacunas neumocócicas conjugadas son aquellas que combinan polisacáridos capsulares de la bacteria

Tabla 2. Nuevo esquema de vacunación frente al neumococo a partir de abril de 2023

Grupo poblacional		Pauta de vacunación			
		Sin vacuna previa	Con vacuna previa		
			Al menos una dosis de VNC13	Al menos una dosis de VNP23	VNC13 + VNP23
≥ 60 años	Sin patología de riesgo	VNC20	No revacunar	No revacunar VNC20 solo si se vacunó antes de los 60 años de edad y han pasado más de 5 años	No revacunar
	Con patología crónica de base	VNC20	No revacunar VNC20 solo si se vacunó antes de los 60 años de edad y han pasado más de 5 años	VNC20 (intervalo 1 año)	No revacunar
	Con patología de alto riesgo	VNC20	VNC20 (intervalo 1 año)	VNC20 (intervalo 1 año)	VNC20 si hace más de 5 años de la última dosis
18-59 años	Con patología crónica de base	VNC20	No revacunar	VNC20 (intervalo 1 año)	No revacunar
	Con patología de riesgo alto	VNC20	VNC20 (intervalo 1 año)	VNC20 (intervalo 1 año)	VNC20 si hace más de 5 años de la última dosis

VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente; VNC20: vacuna neumocócica conjugada 20-valente; VNP23: vacuna neumocócica de polisacáridos 23-valente.

con proteínas inmunógenas a las que están unidas de forma covalente. Se han utilizado diferentes proteínas transportadoras, siendo la más común CRM197, una variante no tóxica y genéticamente modificada del toxoide diftérico^{35,36}.

La VNC7 fue aprobada en los Estados Unidos en el año 2000 para niños menores de 2 años, dado que esta es una población de alto riesgo para desarrollar ENI. La población infantil de esta edad no responde consistentemente a los antígenos de polisacáridos con una respuesta inmunitaria independiente de células T³⁷. Las vacunas conjugadas generan una respuesta dependiente de células T y son inmunógenas a partir de las 6 semanas de vida, con producción de anticuerpos de alta afinidad por el antígeno³⁸. Se produce una respuesta de anticuerpos de memoria capaz de provocar un efecto *booster* con la inmunización repetida, sin presentar fenómenos de hiporrespuesta inmunitaria ni tolerancia inmunitaria tras dosis repetidas. En un ensayo clínico realizado en niños con un esquema de vacunación de cuatro dosis de VNC7 se comprobó que

esta estrategia es efectiva para prevenir la ENI, aunque los resultados eran más modestos cuando se trataba de neumonías no bacteriémicas³⁷. A diferencia de las vacunas de polisacáridos, las vacunas conjugadas inducen inmunidad de las mucosas, disminuyendo la colonización de estas, por lo que provocan inmunidad de rebaño³⁵. En los años siguientes a la introducción de esta vacuna se observó que aumentaba considerablemente la aparición de ENI por cepas no incluidas en la VNC7, lo que se conoce como reemplazo de serotipos, y esto llevó a la introducción de la VNC13³⁹. Esta vacuna contiene los siete polisacáridos capsulares neumocócicos presentes en la VNC7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más seis polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), todos ellos conjugados con la proteína transportadora CRM197^{36,40}.

Las vacunas conjugadas son efectivas para prevenir la ENI y la neumonía neumocócica no bacteriémica⁴¹. En un ensayo clínico realizado en los Países Bajos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 84.496 adultos a partir de 65 años

de edad, se evaluó la eficacia de la VNC13 y se halló que era del 75% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 41-91%) frente a la ENI, del 46% (IC95%: 22-63%) frente al primer episodio de neumonía neumocócica adquirida en la comunidad y del 45% (IC95%: 14-65%) frente a neumonías neumocócicas no bacteriémicas o no invasivas, todas por los serotipos incluidos en la VNC13. Esta eficacia se mantuvo durante un seguimiento medio de 4 años. En un análisis *post hoc*, los pacientes fueron clasificados según el riesgo dependiente de las enfermedades crónicas reportadas por ellos mismos (cardiovasculares, pulmonares, asma, diabetes *mellitus*, enfermedad renal, tabaquismo). De la población total, se consideró que el 49% tenían un riesgo elevado por padecer enfermedades crónicas de base. Por otra parte, el 83% de los casos de neumonía ocurrieron en este grupo de pacientes. La efectividad de la vacuna se mantuvo en un 40% (IC95%: 11-60) durante los 4 años de seguimiento. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos fueron similares en ambos grupos (placebo frente a VNC13), excepto la aparición de mayores reacciones locales en el grupo de vacunación^{41,42}.

Los eventos adversos más frecuentes derivados de la administración de VNC13 son fiebre, cualquier eritema en la zona de punción, dolor a la palpación, cefalea, hiporexia, mialgias y artralgiás. Las contraindicaciones se limitan a la hipersensibilidad a los principios activos o al toxoide diftérico. Tal como ocurre con otras vacunas, la administración debe postergarse en pacientes con alguna enfermedad aguda grave; sin embargo, no debe retrasarse la vacunación por la presencia de una infección menor⁴⁰.

Hasta abril de 2023, la VNC13, sola o combinada con VNP23, era la recomendación de la Comunidad de Madrid para prevenir la ENI. Tras una reevaluación de la situación epidemiológica de la enfermedad neumocócica, en abril de 2023 se decidió modificar el esquema de vacunación frente al neumococo, incluyendo una nueva vacuna conjugada para la población adulta, la VNC20⁴³.

Las principales ventajas de la inclusión de la VNC20 son las siguientes: 1) mejora la protección debido al aumento de serotipos adicionales, destacando la inclusión de los serotipos 8, 11A y 22 F, especialmente relacionados con las agudizaciones de enfermedades respiratorias crónicas; y 2) simplifica las pautas de vacunación frente al neumococo al unificar las indicaciones de vacunación en población adulta a partir de los 60 años con y sin factores predisponentes, así como en los menores de 60 años con condiciones de riesgo⁴⁴. La nueva pauta de vacunación frente al neumococo en el

adulto, con la inclusión de la VNC20, se muestra en la tabla 2.

La VNC20 contiene 20 antígenos polisacáridos capsulares purificados de *S. pneumoniae* con los siguientes serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F3. Esta vacuna debe administrarse como una dosis única a personas a partir de 18 años de edad y no es preciso revacunar con una dosis de recuerdo. En niños y adolescentes menores de esa edad, no se conocen bien su seguridad ni su eficacia.

La vía más empleada para su administración es la intramuscular, en el músculo deltoides. Por ello, debe tenerse precaución en los individuos con trombocitopenia o con un trastorno hemorrágico, por el riesgo de que se produzca un sangrado⁴⁵.

Un aspecto relevante que siempre hay que conocer en este ámbito es la coadministración con otras vacunas. En este caso, la VNC20 se puede administrar de forma simultánea con la vacuna de la gripe estacional y con la vacuna de ARNm frente a la COVID-19. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la coadministración de ambas vacunas debe realizarse en lugares de inyección diferentes⁴⁵. En el momento actual no existen datos de administración concomitante con otras vacunas distintas de las mencionadas, por lo que se recomienda un intervalo mínimo de 7 días para la administración de otras vacunas adicionales.

Por otra parte, la administración de VNC20 se debe posponer solo en personas que padezcan una enfermedad respiratoria grave; en cambio, se puede administrar con un resfriado común. Por último, la vacuna únicamente está contraindicada si existe hipersensibilidad a algún principio activo o alguno de sus componentes⁴⁵.

Conclusiones

Las pautas de vacunación frente a la ENI tienen como objetivo disminuir la incidencia de la infección producida por los serotipos incluidos en las vacunas. Como se ha comentado, la reciente aprobación de la VNC20 simplifica la pauta previa al unificar las indicaciones de vacunación en población adulta a partir de los 60 años con y sin condiciones de riesgo, así como en menores de 60 años con condiciones de riesgo. Está autorizada para mayores de 18 años, por lo que en los menores se mantiene la pauta previa: a) si no hay factores ni condiciones de riesgo, se indican tres dosis de VNC13 o VNC15 a los 2, 4 y 11 meses; b) si existen factores o condiciones de riesgo, a partir de los 2 años de edad puede ser necesario asociar la VNP23.

La decisión de inclusión en los calendarios como vacuna financiada la toma el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, organismo del Ministerio de Sanidad y Consumo, aunque son las comunidades autónomas las que finalmente deciden su implementación⁴⁶. Con independencia de ello, el programa de vacunación frente al neumococo tiene como objetivo disminuir la morbimortalidad por enfermedad neumocócica en la población general y en los grupos de riesgo más vulnerables logrando una adecuada cobertura de vacunación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la redacción de este artículo.

Financiación

Los autores no han recibido financiación para llevar a cabo este artículo.

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.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Sikjær MG, Pedersen AA, Wik MS, Stensholt SS, Hilberg O, Løkke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2023;10:2168354.
- Donkor ES. Understanding the pneumococcus: transmission and evolution. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:7.
- GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1191-210.
- Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN, et al. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine and changes in invasive pneumococcal disease incidence from 2000 to 2017 in those aged 65 and over in England and Wales. *EClinicalMedicine*. 2019;6:42-50.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease — annual epidemiological report for 2018. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf.
- Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, Peetermans WE, Desmet S, De Munter P. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. *Acta Clin Belg*. 2023;78:78-86.
- Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1102-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:258-61.
- Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-9.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:822-5.
- Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:944-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Evidence to recommendations for PCV13 use among adults ≥65 years old. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/PCV13-etr.html>.
- Berlid JD, Winje BA, Vestheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, et al. A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population. *Pathogens*. 2020;9:259.
- Sexton DJ. Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infection and bacteremia. UpToDate; 2023. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/invasive-pneumococcal-streptococcus-pneumoniae-infections-and-bacteremia.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Rep out Emerging Infections Program Network: *Streptococcus pneumoniae*, 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10-orig.pdf>.
- Soler-Soneira M, Amillategui-Dos-Santos R, López-Perera N, Massa-Calles J, Cano Portero R. Enfermedad neumocócica invasiva en España. Período 2015-2021. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31:23-36. Disponible en: <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1284>.
- Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. N.º 2. Vol 24. Febrero de 2018. Disponible en: <https://gestion3.madrid.org/bvirtual/BVCM020209.pdf>.
- Rodríguez Nogué M, Gómez Arraiz I, Ara Martín G, Fraj Valle MM, Gómez Peligros A. Síndrome de Austrian: una rara manifestación de la enfermedad neumocócica invasiva. Presentación de un caso y revisión bibliográfica. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32:98-113.
- Muñoz P, Sainz J, Rodríguez-Creixéms M, Santos J, Alcalá L, Bouza E. Austrian syndrome caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1591-2.
- Grupo de trabajo de vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre de 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf.
- González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:142-68.
- Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:ofu024.
- Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis*. 2016;62:139-47.
- de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, García E, Ewig S, Mensa J, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;129:1219-25.
- Hodge S, Hodge G, Ahern J, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37:748-55.

26. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Signes-Costa Miñana J, Lorza Blasco JJ, et al. Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores. *Prev Tab.* 2012;14:174-7.
27. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68:1057-65.
28. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2023. Vacunas y programa de vacunación. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm>.
29. Tereziu S, Minter DA. Pneumococcal vaccine. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. 2023 March 20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507794/>.
30. Pierron A, Bozon F, Berceanu A, Fontan J, Brion A, Deconinck E, et al. Vaccination coverage in hematological patients undergoing chemotherapy: should we move towards personalized vaccination? *Vaccine.* 2021;39:7036-43.
31. Golli T, Kastrin A, Pokorn M, Renner-Primec Z. Immunosuppression and immunization: vaccination in pediatric patients with neuromuscular diseases treated with steroids or immune-modulating drugs. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;35:158-64.
32. Siemieniuk RA, Gregson DB, Gill MJ. The persisting burden of invasive pneumococcal disease in HIV patients: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:314.
33. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:373-84.
34. Maltezou HC, Efraimidou E, Cassimos DC, Medic S, Topalidou M, Konstantinidis T, et al. Vaccination programs for pregnant women in Europe, 2021. *Vaccine.* 2021;39:6137-43.
35. Musher D, Rodríguez-Barradas M. Pneumococcal vaccination in adults. *UpToDate*; 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-adults>.
36. Isturiz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jodar L, Webber C, Sings HL, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15:279-93.
37. Briles D, Paton J, Mukerji R, Swiatlo E, Crain M. Pneumococcal vaccines. *Microbiol Spectrum.* 2019;7:GPP3-0028-2018.
38. Comunidad de Madrid. Documento técnico de vacunación frente a neumococo en el adulto. Información para profesionales sanitarios.13 de marzo de 2023. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_frente_a_neumococo_en_el_adulto_def.pdf.
39. Jefferies JM, Macdonald E, Faust SN, Clarke SC. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). *Hum Vaccin.* 2011;7:1012-8.
40. Agencia Europea de Medicamentos. Prevenar 13. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09590002/FT_09590002.pdf.
41. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114-25.
42. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine.* 2018;36:1477-83.
43. Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, Peetermans WE, Desmet S, De Munter P. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. *Acta Clin Belg.* 2023;78:78-86.
44. Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e1489-97.
45. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid. Vacunación frente a neumococo en el adulto. Nueva estrategia. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/vacunas-informacion-profesionales>.
46. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunas y programa de vacunación. 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm>

Inercia clínica o terapéutica en neumología: una reflexión sobre su definición y actores principales

Clinical or therapeutic inertia in pneumology: critical reflection on its definition and main actors

Beatriz Morales-Chacón^{1*}, Beatriz Abascal-Bolado², Francisco J. Callejas-González³, Sergio Campos-Téllez⁴, Manuel Niño-Camacho⁵, Abel Pallarés-Sanmartín⁶ y Julia García-de-Pedro⁷

¹Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ²Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ³Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete; ⁴Servicio de Neumología, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Centro de Vida y Esperanza, Madrid; ⁵Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Rota, Rota, Cádiz; ⁶Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense; ⁷Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

La inercia clínica se define como los fallos del médico en el inicio o la intensificación del tratamiento cuando están indicados. Nuestro objetivo es reflexionar sobre este concepto aplicado en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma, y el papel del profesional sanitario y del sistema de salud como actores implicados. Dejamos aparte la inercia del paciente para otro ámbito de estudio e intervención. Proponemos definir la inercia clínica para procesos durante el diagnóstico y el tratamiento cuando no se inicia o modifica (intensifica o disminuye) una terapia. También se identifican los factores que contribuyen a la inercia clínica o terapéutica y se plantean estrategias de mejora.

Palabras clave: Inercia clínica. Inercia terapéutica. EPOC. Asma.

Abstract

Clinical inertia is defined as the physician's failure to initiate or intensify treatment when it is indicated. Our objective is to reflect on this concept applied to chronic obstructive pulmonary disease and asthma, and the role of health professional and health system as stakeholders. We leave patient inertia aside for another area of study and intervention. We propose to define clinical inertia for diagnosis and therapeutic processes when a treatment is not started or modified (intensifies or decreases). Factors that contribute to clinical and/or therapeutic inertia are also identified and improvement strategies are proposed.

Keywords: Clinical inertia. Therapeutic inertia. COPD. Asthma.

*Correspondencia:

Beatriz Morales-Chacón
E-mail: beatrizmch@hotmail.es

Fecha de recepción: 26-01-2023
Fecha de aceptación: 24-07-2023
DOI: 10.24875/RPR.23000005

Disponible en internet: 21-09-2023
Rev Pat Resp. 2023;26(4):133-136
www.revistadepatologiaspiratoria.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 el año 2001, Phillips et al.¹ introdujeron el concepto de inercia clínica, definiéndola como los fallos del médico en el inicio o la intensificación del tratamiento cuando están indicados. Con esta breve y simple definición quedaba patente el concepto que posteriormente, y a raíz de las numerosas publicaciones en enfermedades crónicas como la diabetes, la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial, se ha ido ampliando, pudiendo desvirtuar su definición y ámbito de actuación²⁻⁴. En la actualidad se han incluido otros elementos del proceso asistencial en el concepto de inercia, como son el diagnóstico, el seguimiento, la adherencia del paciente al tratamiento prescrito y la terapia inapropiada⁵, lo que implica la participación no solo del médico, sino también del paciente y del sistema sanitario. ¿Es pertinente esta amalgama tan compleja de actores implicados en la inercia en medicina?

El objeto de este artículo es reflexionar sobre el concepto de inercia aplicado en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en el asma, y el papel de los principales actores implicados en este escenario.

En primer lugar, a nivel conceptual, sería interesante definir con exactitud la condición de inercia en medicina. Clásicamente, como ya se ha comentado, la inercia clínica está definida por la falta de respuesta del médico en el inicio o la intensificación del tratamiento cuando están indicados¹, haciendo referencia solo al tratamiento. Para ser más precisos, proponemos aplicar el concepto de inercia clínica cuando se produzcan procesos rutinarios durante el diagnóstico, y el de inercia terapéutica cuando no se inicia o no se modifica (intensifica o disminuye) un tratamiento. Los actores implicados en ambos casos son el profesional sanitario (bien por falta de motivación, de actualización o de formación) y el sistema de salud (el tiempo y los recursos, sobre todo personales, son limitados). Por otro lado, dejamos aparte la inercia del paciente y su incumplimiento terapéutico para otro ámbito de estudio e intervención, a excepción del incumplimiento involuntario, que sí compete al especialista.

Inercia en EPOC y asma

En el año 2012, Cooke et al.⁶ aplicaron por primera vez el concepto de inercia en la EPOC, destacando varios factores contribuyentes^{6,7}, entre los que encontramos factores dependientes del profesional y del sistema sanitario (tiempo de consulta insuficiente,

infradiagnóstico, desconocimiento de las guías, falta de formación, desmotivación, desincentivación, acceso limitado al tratamiento, descoordinación, etc.) (Tabla 1). Sin poder desarrollar todos estos factores exhaustivamente, cabe destacar que una visita de 15 minutos, inviable en muchos centros de atención primaria, es insuficiente para abordar los problemas de la EPOC⁶. Por otro lado, la tasa de adherencia de los neumólogos a las guías clínicas en EPOC es baja. La prescripción no está en línea con las recomendaciones de las guías y muchos pacientes están sobretratados⁸. La evidencia científica muestra que la mayoría de los pacientes con EPOC cambian de grupo y terapia efectiva con el tiempo^{9,10}. Además, la elección del tratamiento en la EPOC varía según el médico prescriptor. En un estudio publicado por Mannino et al.¹¹ se observó que los neumólogos tenían más probabilidades de prescribir doble broncodilatación y triple terapia que los médicos de atención primaria, mientras que estos seleccionaron con mayor frecuencia la combinación de corticosteroides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada. Fue sorprendente que la exacerbación no se usara más como un indicador que guiara las decisiones de tratamiento. Por ello, se deben fomentar estrategias y herramientas prácticas para ayudar a mejorar la implementación de las guías clínicas de la EPOC por parte de los profesionales sanitarios.

En el asma también hay muchos factores que influyen en su control deficiente¹². Cabe destacar que uno de los factores diagnósticos más relevantes que contribuyen a la inercia clínica en el asma es no realizar una espirometría. Esto puede deberse a falta de tiempo, a escasez de recursos o a una deficitaria formación (Tabla 1). Esta situación conlleva iniciar tratamientos para el asma sin objetivar la obstrucción y, por tanto, sin un correcto diagnóstico¹³. Con relación al control del asma, se confunden a menudo los conceptos de control y gravedad, considerando que el asma más grave está peor controlada, y viceversa. Esto, unido al posible retraso en la intensificación del tratamiento o a la falta de una correcta técnica inhalatoria por parte de los pacientes, son las principales causas de fracaso en el tratamiento del asma¹³. Tanto la inercia clínica como la inercia terapéutica llevan a un control subóptimo de esta enfermedad.

También sabemos que, tanto en el asma como en la EPOC, el retraso en la intensificación del tratamiento cuando no se consiguen los objetivos puede agravar la enfermedad, aumentar el riesgo de complicaciones, disminuir la calidad de vida y, en consecuencia,

Tabla 1. Posibles factores que contribuyen a la inercia clínica o terapéutica en la EPOC y en el asma^{5,6}

Profesional sanitario	Sistema sanitario
Deficiente formación en la patología	Tiempo insuficiente de consulta
Desconocimiento o no adherencia a las guías de práctica clínica	Acceso limitado al tratamiento
Infradiagnóstico o supradiagnóstico	Sin contacto activo con los pacientes
Infratratamiento, tratamiento excesivo o terapia inadecuada, o falta de tratamiento no farmacológico	Ausencia de protocolos comunes
Falta de tratamiento de la comorbilidad	Sin registro de enfermedades
Reactivo en lugar de proactivo	Comunicación deficiente entre los proveedores de atención médica y el personal
Falta de comunicación y educación de los pacientes sobre la EPOC	Sin enfoque de equipo
Ausencia de un plan de seguimiento	Falta de coordinación de la atención
No individualizar el tratamiento	Falta de medidas de calidad para mejorar la atención

incrementar el consumo de recursos sanitarios¹⁴. Modificar el tratamiento cuando no se consiguen los objetivos sigue siendo una de las grandes asignaturas pendientes.

Conclusión

En resumen, tras esta breve revisión o reflexión sobre la variabilidad conceptual y los posibles factores que contribuyen a la inercia en la EPOC y en el asma, podemos concluir que la inercia clínica y terapéutica se produce cuando los profesionales sanitarios reconocen el problema (objetivos de control no alcanzados), pero no modifican (cambian, aumentan o disminuyen) el tratamiento, adquiriendo mayor relevancia en el caso de las enfermedades crónicas como las que nos competen. Para abordar las posibles mejoras de la inercia clínica y terapéutica en la EPOC y en el asma, primero hay que tomar conciencia del problema por parte de los dos principales actores implicados (el sistema de salud y los profesionales sanitarios); segundo, identificar los factores asociados; y tercero, tratar de entender por qué se producen. Con esta priorización y cuantificación del problema se podrán diseñar planes de gestión, formación y actuación a medida en diagnóstico, tratamiento y desarrollo de otras competencias y habilidades necesarias para que el profesional sanitario y el sistema de salud gestionen de manera más eficiente el tiempo y el número de pacientes en la consulta diaria¹⁵. La motivación del profesional sanitario y la planificación de agendas con más tiempo por paciente en la consulta podrían

ser las dos medidas, *a priori*, más importantes para minimizar la inercia clínica y terapéutica en las dos enfermedades neumológicas a las que hacemos referencia en esta reflexión, que deseamos compartir con todos vosotros.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

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.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135:825-34.
2. Doménech CS, Caro JL, Sanz VP, Moreno FJ, Rodríguez IL, Loro AN, et al. Inercia terapéutica en pacientes hipertensos atendidos en atención primaria de España. Estudio objetivo KONTROL. *Aten Primaria.* 2011;43:638-47. Fe de erratas en *Aten Primaria.* 2012;44:243.
3. Romera I, Díaz S, Sicras-Mainar A, López-Simarro F, Dilla T, Artime E, et al. Clinical inertia in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients with obesity: an observational retrospective study. *Diabetes Ther.* 2020;11:437-51.
4. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA; Investigadores del estudio INERCIA. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Estudio Inercia. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1428-37.
5. Martín-Pérez P, Quintano-Jiménez J, Hidalgo-Requena A, Ginel-Mendoza L. Inercia terapéutica en el asma. *Semergen.* 2014;40:291-2.
6. Cooke CE, Sidel M, Belletti DA, Fuhlbrigge AL. Review: clinical inertia in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2012;9:73-80.
7. Machado-Alba JE. ¿Inercia clínica, qué tanto nos afecta? *Rev Med Risaralda.* 2013;19:94-6.
8. Halpin DMG, de Jong HJ, Carter V, Skinner D, Price D. Distribution, temporal stability and appropriateness of therapy of patients with COPD in the UK in relation to GOLD 2019. *EClinicalMedicine.* 2019;14:32-41.
9. Aissa S, Knaz A, Maatoug J, Khedher A, Benzarti W, Abdelghani A, et al. Adherence of North-African pulmonologists to the 2017-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Pharmacological Treatment Guidelines (PTGs) of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biomed Res Int.* 2020;28:1031845.
10. Salinas GD, Williamson JC, Kalhan R, Thomashow B, Scheckermann JL, Walsh J, et al. Barriers to adherence to chronic obstructive pulmonary disease guidelines by primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:171-9.
11. Mannino D, Siddall J, Small M, Haq A, Stiegler M, Bogart M. Treatment patterns for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States: results from an observational cross-sectional physician and patient survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:749-61.
12. Sico IP, Oberle A, Thomas SM, Barsanti T, Egbuonu-Davis L, Kennedy DT, et al. Therapeutic inertia in prescribing biologics for patients with moderate-to-severe asthma: workshop summary. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:705-12.
13. Trillo-Calvo E, Colás C, Vera E. Proyecto INCLIASMA - Inercia Clínica en Asma. *Semergen.* 2022;48:316-22.
14. Mata Cases M. Inercia terapéutica en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica* 2017;8(Supl Extr 1):1-20.
15. Singh D, Holmes S, Adams C, Bafadhel M, Hurst JR. Overcoming therapeutic inertia to reduce the risk of COPD exacerbations: four action points for healthcare professionals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:3009-16.

Absceso pulmonar en relación con un patógeno inusual

Lung abscess in relation with unusual pathogen

Marco López-Zubizarreta^{1*}, Virginia Guevara-Velázquez¹, Cristina Arroyo-Álvarez²
e Ignacio Lobato-Astiárraga¹

¹Sección de Neumología; ²Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

Resumen

Un hombre de 57 años acudió a urgencias con astenia, mareo y tos con expectoración purulenta. Ingresó a cargo del Servicio de Neumología, y se objetivó en la imagen de tomografía axial computarizada un espacio aéreo grande en el lóbulo superior derecho. Esta lesión se atribuyó a un absceso pulmonar y se aisló *Streptomyces albus* en las muestras respiratorias. El género *Streptomyces* a menudo causa infecciones de la piel y tejidos blandos. Bacteriemia, neumonía y otros cuadros son raros. En nuestro caso, el paciente presentó un absceso pulmonar de gran tamaño, a pesar de los escasos síntomas descritos. La presentación del caso es atípica, dado que *S. albus* no suele causar abscesos pulmonares de manera aislada.

Palabras clave: Absceso pulmonar. Inmunosupresión. Patógenos atípicos. *Streptomyces albus*.

Abstract

A 57-year-old man presented with asthenia, dizziness, and cough with purulent expectoration. He was admitted to the Pulmonology Unit, and a big air space in the right upper lobe was observed in computed tomography, which was characterized as a lung abscess, and *Streptomyces albus* was isolated. *Streptomyces* usually causes superficial skin and soft tissue infections. Bacteriemia, pneumonia, and other diseases are rarely seen. Our case is presented as a big lung abscess; nonetheless, our patient was paucisymptomatic. This case presentation describes the unusual phenomenon of a lung abscess caused by *S. albus* solely.

Keywords: Lung abscess. Immunosuppression. Unusual pathogens. *Streptomyces albus*.

Introducción

La familia *Streptomyces* se ha utilizado para la obtención de antimicrobianos que han salvo millones de vidas. Los cuadros clínicos que produce más habitualmente son infecciones superficiales de piel y tejidos blandos en personas dedicadas a la agricultura. Raramente produce

bacteriemia, neumonía u otras infecciones¹. En nuestro caso, mediante técnicas moleculares se pudo identificar *Streptomyces albus* en un cultivo de esputo de un paciente inmunocomprometido. Este patógeno raramente se cita en la literatura científica y solo hemos podido encontrar un artículo donde fue causante de una infección cutánea en un inmunodeprimido².

*Correspondencia:

Marco López-Zubizarreta
E-mail: marlocopez@hotmail.com

Recibido: 11-07-2023

Aceptado: 08-09-2023

DOI: 10.24875/RPR.23000029

Disponible en internet: 11-12-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(4):137-139

www.revistadepatologiaspiratoria.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/>).

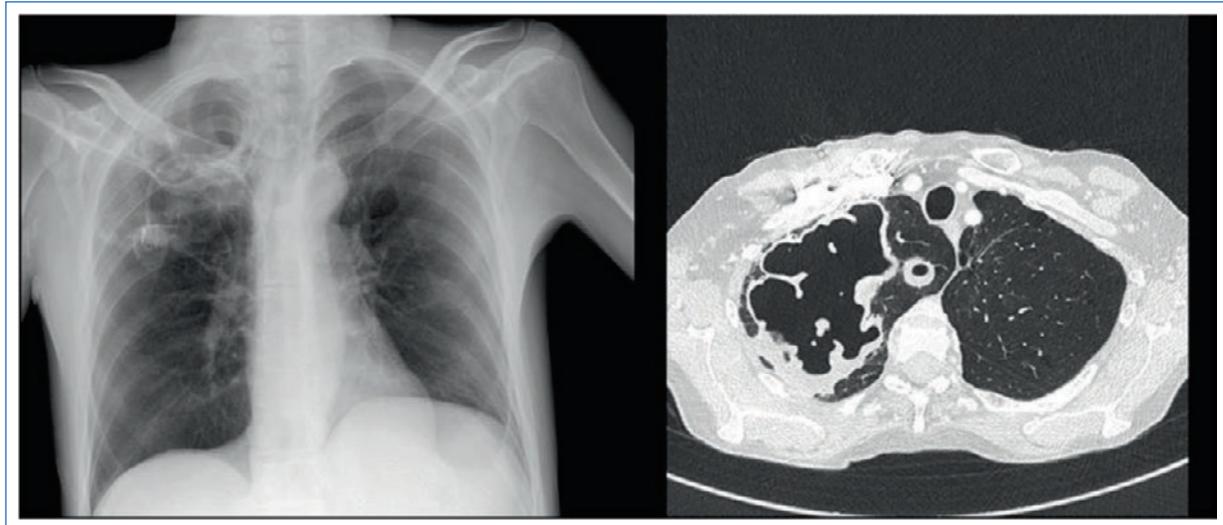


Figura 1. Placa posteroanterior de tórax y corte sagital de tomografía computarizada del paciente al ingreso.

Observación clínica

Un varón de 57 años fue avisado desde el Servicio de Radiología, indicándole que debía acudir al Servicio de Urgencias por haberse objetivado una tromboembolia pulmonar asociada a unas imágenes cavitadas en una tomografía computarizada (TC) de seguimiento oncológico. Como antecedente más importante, se encontraba en tratamiento quimioterápico por un adenocarcinoma de páncreas estadio IV y era fumador activo con un índice de paquetes/año en torno a 60. Nunca había padecido tuberculosis ni tenía otros antecedentes respiratorios de interés. A su llegada al servicio de urgencias, el paciente refería astenia y mareo que atribuía a la quimioterapia, y tos con expectoración marronácea de cuatro días de evolución. Presentaba una exploración física anodina y en la analítica destacaba una proteína C reactiva de 5.33 mg/dl. Inicialmente se realizó baciloscopia en tres esputos, resultando todas negativas, y el cultivo bacteriológico general fue negativo. Trascurridos unos días, en el cultivo de micobacterias se produjo un crecimiento en dos placas sugestivo de *Streptomyces* que fue confirmado como *S. albus* en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) mediante amplificación y secuenciación del gen 16S rDNA, consiguiéndose un porcentaje de identidad de un 99.8% con respecto a la cepa tipo de *S. albus*. En la radiología llamaba la atención una gran lesión cavitada de 12 cm de diámetro máximo con paredes gruesas en el lóbulo superior derecho con otras imágenes quísticas, así como defectos de repleción en la arteria de la pirámide basal izquierda (Fig. 1). En el ingreso,

realizó tratamiento con linezolid 600 mg cada 12 horas vía oral y meropenem 1 gramo cada 8 horas durante 14 días con buena evolución, por lo que se decidió alta. Posteriormente, se avisó desde el CNM del aislamiento, pero el paciente ya se encontraba en tratamiento paliativo por su proceso oncológico, falleciendo cinco meses después del ingreso.

Discusión

La familia *Streptomyces* son bacterias aeróbicas, filamentosas y grampositivas clasificadas en el orden de los actinomicetales³. Este género es uno de los mejores productores de antibióticos, antifúngicos, inmunosupresores y antiparasitarios; entre ellos podemos encontrar: cloranfenicol, estreptomina, fosfomicina, tetraciclinas o el ácido clavulánico⁴.

Habitualmente, *Streptomyces* produce cuadros infecciosos a nivel de tejidos blandos y piel¹. También se han descrito, aunque con menos frecuencia, casos de neumonía con infiltrados en TC, abscesos, infiltrados intersticiales, derrames pleurales, empiemas o adenopatías mediastínicas^{5,6}. En nuestro caso, el hallazgo fue de un absceso pulmonar de gran tamaño, con otros asociados de menor tamaño. En la literatura, la mayoría de la patología respiratoria causada por estos gérmenes se produce en inmunodeprimidos⁷ (también en nuestro caso), sin embargo suele ir asociado al aislamiento de otros patógenos y no queda claro cuál es su responsabilidad en el cuadro clínico. En nuestro caso no se aisló ningún otro germen y además se pudo determinar mediante técnicas moleculares que la especie específica que

produjo el cuadro fue *S. albus*. En la literatura solo hemos encontrado un artículo donde se describe un cuadro clínico causado específicamente por este germen, pero no corresponde a una afección respiratoria, sino a una infección de piel y tejidos blandos².

S. albus es un germen que habitualmente produce cuadros cutáneos y de partes blandas, no hemos encontrado en la literatura ningún caso similar al nuestro en el que este germen específico haya producido un absceso pulmonar de gran tamaño. A pesar de ser un germen raro, debe considerarse en el diagnóstico diferencial, sobre todo en inmunodeprimidos. Existe una muy limitada experiencia clínica en el manejo de este tipo de gérmenes, por lo que sería fundamental realizar estudios de mayor calidad para mejorar el manejo clínico y tratamiento de estas infecciones.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

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.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Bai M, Vemuri MB, Mohapatra MM, Mp S, Sistla S, Sugumaran R. Streptomyces pneumonia in an immunocompetent adult - a rare isolate. *Adv Respir Med* 2021;89:68–71. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2020.0171>.
2. Martín MC, Manteca A, Castillo ML, Vázquez F, Méndez FJ. Streptomyces albus isolated from a human actinomycetoma and characterized by molecular techniques. *J Clin Microbiol* 2004;42:5957–60. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.12.5957-5960.2004>.
3. McNeil MM, Brown JM, Jarvis WR, Ajello L. Comparison of species distribution and antimicrobial susceptibility of aerobic actinomycetes from clinical specimens. *Rev Infect Dis* 1990;12:778–83. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.5.778>.
4. Watve MG, Tickoo R, Jog MM, Bhole BD. How many antibiotics are produced by the genus Streptomyces? *Arch Microbiol* 2001;176:386–90. <https://doi.org/10.1007/s002030100345>.
5. Kapadia M, Rolston KVI, Han XY. Invasive Streptomyces infections: six cases and literature review. *Am J Clin Pathol* 2007;127:619–24. <https://doi.org/10.1309/QJEBXP0BCGR54L15>.
6. Ataiekhorsgani M, Jafaripozve N, Zaerin O. Streptomyces infection in Cushing syndrome: A case report and literature review. *Adv Biomed Res* 2014;3:26. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124672>.
7. Yacoub AT, Velez AP, Khwaja SI, Sandin RL, Greene J. Streptomyces Pneumonia in an Immunocompromised Patient: A Case Report and a Review of Literature. *Infect Dis Clin Pract* 2014;22:e113. <https://doi.org/10.1097/IPC.0000000000000172>.

«Duermo todo el día para demostrarle al mundo que lucho por mis sueños»

“I sleep all day to show the world that I fight for my dreams”

Adriana Rodríguez-Perojo*, Cristina López-Riolobos, Beatriz Raboso-Moreno, José M.^a Díaz-García, Sonia Pascual-García y Araceli Abad-Fernández

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente que asocia tres trastornos de sueño diferentes: narcolepsia, apnea obstructiva del sueño (AOS) y trastorno de conducta del sueño REM. El objetivo es resaltar la importancia de la narcolepsia, una patología infradiagnosticada y que a veces puede quedar enmascarada por otros trastornos de sueño. En este caso, el paciente es diagnosticado inicialmente de AOS, pero dado que persiste con hipersomnolencia diurna debemos descartar otras causas.

Palabras clave: Narcolepsia. Apnea obstructiva del sueño. Trastornos de sueño. Comorbilidades. Hipersomnolencia.

Abstract

We report a clinical case of a patient who presents three different sleep disorders, namely, narcolepsy, obstructive sleep apnea (OSA), and REM sleep behavior disorder. The objective of this study is to highlight the importance of narcolepsy, which is an underdiagnosed pathology that can sometimes be masked by other sleep disorders. In this case, the patient is initially diagnosed with OSA, but, due to the persistence of excessive daytime sleepiness, we have to rule out other causes.

Keywords: Narcolepsy. Obstructive sleep apnea. Sleep disorders. Comorbidities. Hypersomnolence.

Introducción

La narcolepsia es un trastorno del ciclo vigilia-sueño, poco prevalente pero altamente incapacitante. El principal síntoma con el que cursa es la excesiva somnolencia diurna (ESD), síntoma común en diferentes trastornos del sueño, lo que supone una baja sospecha clínica inicial, por existir otras entidades más prevalentes. Más específico de la narcolepsia son la cataplejía, la parálisis de sueño y las alucinaciones^{1,2}.

El diagnóstico se confirma con una polisomnografía (PSG) y un test de latencias múltiples (TLMS), siendo característico una latencia de sueño medio menor de 8 minutos con dos o más SOREM (entrada en fase REM en menos de 15 minutos desde el inicio del sueño). Existen dos tipos de narcolepsia: tipo 1, se caracteriza por cataplejías y niveles de hipocretinas bajos en líquido cefalorraquídeo (LCR), y tipo 2, con ausencia de cataplejías y niveles normales de hipocretinas³.

*Correspondencia:

Adriana Rodríguez-Perojo
E-mail: adrirope22@gmail.com

Recibido: 11-07-2023

Aceptado: 17-10-2023

DOI: 10.24875/RPR.23000024

Disponible en internet: 11-12-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(4):140-143

www.revistadepatologiasrespiratoria.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/>).

Se asocia frecuentemente con otros trastornos de sueño, entre ellos, la apnea obstructiva del sueño (AOS), que consiste en la aparición de episodios repetidos de obstrucción total (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior provocando una disminución de la saturación de oxígeno y despertares transitorios. La AOS es uno de los trastornos respiratorios del sueño más prevalente, por lo que es lo primero que se debe descartar ante un paciente con ESD. Sin embargo, ante la persistencia de hipersomnolencia, debemos pensar en la asociación con otros trastornos de sueño, como la narcolepsia.

Es importante conocer esta entidad para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento específico y personalizado dirigido a las necesidades individuales de cada paciente^{1,2}.

Observación clínica

Varón de 41 años, obeso, fumador y bebedor social, sin otros antecedentes. Es derivado a la unidad de sueño por ESD (escala Epworth 24 puntos), ronquidos y pausas de apnea. Refiere pérdida de fuerza y debilidad con las emociones fuertes. Tiene ansiedad, con toma ocasional de lorazepam. Exploración física: índice de masa corporal 36.5 kg/m², cuello 42 cm, Mallampati III/IV. Se solicita poligrafía respiratoria compatible con AOS grave (índice de apnea-hipopnea [IAH] 54,2 de predominio obstructivo), iniciando presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP) empírica a 8,5 cmH₂O. Presenta mejoría parcial, persistiendo ESD (Epworth 16 puntos), por lo que se realiza titulación con auto-CPAP, modificando a presión óptima de 11,2 cmH₂O. Dado que el paciente persiste con ESD residual, a pesar de realizar titulación y comprobar la excelente adherencia a la CPAP (media de uso de más de 6 horas diarias), se amplía estudio con PSG con CPAP y TLMS. En la PSG se evidencia ausencia de atonía en periodos REM y en el TLMS presenta sueño REM en tres siestas (SOREM). Por lo tanto, en nuestro paciente coexisten tres trastornos de sueño: AOS, trastorno de conducta del sueño REM (TCREM) y narcolepsia. Se completa estudio de narcolepsia con niveles bajos de hipocretinas en líquido cefalorraquídeo y estudio genético compatible con la tipificación del HLA(DQB1*06:02). Además, se realiza telemonitorización para optimizar fugas, IAH residual y cumplimiento (Fig. 1).

Con respecto al tratamiento no farmacológico, se insiste en la importancia de las medidas higiénico-dietéticas y en siestas profilácticas. Se decide iniciar

tratamiento con modafinilo y clonazepam, pero ante la persistencia de hipersomnolencia con cataplejas asociadas, se instaura tratamiento con oxibato sódico con regular tolerancia, por lo que se decide sustituir por pitolisant. Finalmente, el paciente es valorado de manera multidisciplinaria por el servicio de endocrinología con el objetivo de control ponderal, consiguiendo perder peso, y por el de psiquiatría, debido a su estado de ánimo bajo, que mejora tras inicio de tratamiento con fluoxetina, obteniendo una mejoría clínica global en todas las esferas.

Discusión

La narcolepsia se trata de una enfermedad poco frecuente y compleja que suele asociar un retraso en el diagnóstico, sobre todo cuando existen otros trastornos del sueño concomitantes que puedan enmascararla. En nuestro caso, el tiempo de demora hasta el diagnóstico fue similar a otros casos descritos en la literatura^{4,5}. La AOS supuso en nuestro caso un factor importante de confusión, debido a su mayor prevalencia y la posibilidad de somnolencia residual a pesar de tratamiento con CPAP. Por ello, ante la persistencia de somnolencia a pesar de tratamiento optimizado, es necesario descartar otras causas que puedan justificarla^{1,3,6}. Se recomienda un abordaje multidisciplinario por las comorbilidades asociadas⁷.

Asimismo, la narcolepsia depende de múltiples factores, con cierto componente genético (HLA-DQB1*06:02). Se relaciona con la pérdida de neuronas productoras de hipocretina, activas durante la vigilia, pudiendo asociar también una reducción en las neuronas productoras de la hormona liberadora de corticotropina y un aumento de neuronas que producen histamina⁸⁻¹⁰. Aparece en la adolescencia y al comienzo de la edad adulta, afectando por igual a ambos sexos. El síntoma principal es la ESD. Pueden presentar ataques de sueño incoercibles, de corta duración, varias veces al día, debido a alteraciones de los mecanismos que regulan el sueño REM, entrando en sueño REM a los pocos minutos de dormirse. Otros síntomas son catapleja, parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas y fragmentación del sueño. Se asocia a comorbilidades como depresión, ansiedad y obesidad, y se relaciona con otros trastornos de sueño como la AOS, el TCREM y síndrome de piernas inquietas^{2,5,11}. Existen dos tipos de narcolepsia: a) caracterizado por episodios de catapleja y niveles bajos de hipocretina en el LCR, y b) ausencia de catapleja y niveles normales de hipocretinas, siendo una entidad



Figura 1. Telemonitorización: cumplimiento del tratamiento con CPAP en el último mes, fugas, presión e IAH residual. CPAP: presión positiva continua de las vías respiratorias; IAH: índice de apnea-hipopnea.

de curso más heterogéneo y menos definida². Los criterios diagnósticos son hipersomnia diurna de al menos tres meses de duración, con al menos dos de los siguientes: cataplejas documentadas, test de latencia

del sueño con una duración promedio de menos de 8 minutos con dos o más SOREM, niveles de hipocretinas bajos en LCR³. El estudio genético HLA-DQB1*06:02 también apoya el diagnóstico, como ocurre en nuestro

caso. El tratamiento inicial se basa en medidas higiénico-dietéticas, siestas profilácticas y control de comorbilidades y trastornos asociados. Aun así, suele ser necesario terapia farmacológica con estimulantes, como el modafinilo; agentes hiperdopaminérgicos con actividad anticatapléjica como el oxibato sódico; algunos antidepresivos, como la paroxetina, fluoxetina o venlafaxina, que actúan frente a la cataplejía, y potentes agonistas inversos de los receptores H3 de la histamina, como el pitolisant, que produce activación cerebral y modula varios sistemas de neurotransmisores (acetilcolina, noradrenalina y dopamina), produciendo mejoría clínica en la somnolencia y en la cataplejía^{1,12,13}.

Conclusión

En conclusión, es importante conocer los diferentes trastornos de sueño que cursan con hipersomnolencia y descartar siempre ante un paciente con AOS y somnolencia residual otras posibles causas, entre ellas la narcolepsia. Es importante un abordaje multidisciplinario de la narcolepsia dada la elevada comorbilidad y trastornos asociados.

Financiación

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.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Holder S, Narula NS. Common sleep disorders in adults: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2022;105:397-405.
- Barateau L, Pizza F, Plazzi G, Dauvilliers Y. Narcolepsy. *J Sleep Res*. 2022;31(4):e13631.
- Sateia MJ. *International Classification of Sleep Disorders. Third Edition*. Chest. 2014;146:1387-94.
- Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Medicine* 2010;11:93-5.
- Zamarrón C, García JM, Robles A. Síndrome de apnea obstructiva del sueño y narcolepsia. A propósito de 2 casos. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:466.
- Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, Jennum PJ, Kallweit U, Khatami R, et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101306.
- Gudka S, Haynes E, Scotney J, Mukherjee S, Frenkel S, Sivam S, et al. Narcolepsy: Comorbidities, complexities and future directions. *Sleep Med Rev*. 2022;65:101669.
- Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:2000-17.
- Shan L, Balesar R, Swaab DF, Lammers GJ, Fronczek R. Reduced numbers of corticotropin-releasing hormone neurons in narcolepsy type 1. *An Neurol*. 2022;91:282-8.
- Valko PO, Gavrilov YV, Yamamoto M, Reddy H, Haybaeck J, Mignot E, et al. Increase of histaminergic tuberomammillary neurons in narcolepsy: Histaminergic neurons. *Ann Neurol*. 2013;74:794-804.
- Carpio Muñoz V, Carmona Bernal C, García Díaz E, Cano Gómez S, Capote Gil F, Botbol Benhamou G. Asociación del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño y la narcolepsia. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:310-1.
- Sullivan SS, Guilleminault C. Emerging drugs for common conditions of sleepiness: obstructive sleep apnea and narcolepsy. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20:571-82.
- Wang J, Li X, Yang S, Wang T, Xu Z, Xu J, et al. Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2021;167:105522.

Vía aérea difícil en paciente con carcinoma epitelial tímico

Difficult airway in patient with thymic epithelial carcinoma

Anna R. Hernández-González^{1*}, Eduardo Solís-García^{2,3} y Estefanía Llopis-Pastor²

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ²Unidad de Endoscopia Respiratoria y Neumología Intervencionista, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ³Grupo Emergente de Broncoscopia y Neumología Intervencionista (GEBRYN), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Madrid, España

Se presenta caso de un varón de 52 años que acude por masa cervical de crecimiento progresivo de un año de evolución. Un mes antes de consultar comienza a presentar disfagia a sólidos y líquidos. No refiere disnea, tos, fiebre, pérdida de peso ni dolor.

Se realiza tomografía axial computarizada cervical, de tórax y abdomen (Siemens Somatom Definition AS 128), visualizando una masa heterogénea (68 x 100 x 81,9 mm) de características infiltrativas en área anterior izquierda de mediastino superior, que produce desplazamiento derecho y posterior de la tráquea, provocando reducción de su calibre transversal, así como desplazamiento posterior de los troncos supraaórticos, desplazamiento caudal del tronco venoso braquiocefálico izquierdo y afectación de adenopatías laterales izquierdas y prevasculares (Fig. 1A).

Se realiza estudio de extensión con tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (Siemens Biograph mCT), apreciando una captación heterogénea de la masa con áreas sin actividad metabólica sugerente de necrosis, así como adenopatías laterales izquierdas y prevasculares, sin objetivar metástasis a distancia. Se realiza una biopsia transtorácica guiada por ecografía con aguja de 18 G, obteniendo diagnóstico de carcinoma escamoso de timo (T3N2M0 estadio III). El paciente es derivado a nuestro servicio de neumología, en donde primero se realizó broncoscopia flexible bajo sedación con entrada

a través de la cavidad oral para valoración de la vía aérea, observando lateralización derecha completa de la laringe y glotis (Fig. 1B). En la pared anterior del tercio craneal de la tráquea se observó una lesión excrecente (Fig. 1C), que no condicionaba estenosis significativa y que era compatible con infiltración neoplásica.

Dado el hallazgo de vía aérea difícil, el paciente fue programado un mes después para broncoscopia terapéutica, donde bajo anestesia general se realiza repermabilización de la luz traqueal, recortando lesión aplicando electrocoagulación con argón; se retiraron esfacelos con pinza y posteriormente se trató con crioterapia la zona, dejando el 100% de luz traqueal. Finalmente una semana después se programa nueva broncoscopia para revisión de la lesión, observando lesión cicatricial, sin aparente infiltración (Fig. 2).

Actualmente el paciente se encuentra con tratamiento activo oncológico (quimioterápico y radioterápico), manteniendo estabilidad de la enfermedad y total permeabilidad de vía aérea tras broncoscopia terapéutica.

Los carcinomas epiteliales tímicos son poco frecuentes, de gran agresividad y difícil tratamiento, por lo que su manejo se debe realizar con un equipo multidisciplinario. La edad media al diagnóstico es en la 6.ª década de la vida. Es frecuente observar compresión y/o invasión de estructuras adyacentes¹.

El crecimiento de la neoplasia tímica ha provocado rotación traqueal hacia la derecha, produciendo una

*Correspondencia:

Anna R. Hernández-González
E-mail: annarebecahg24@gmail.com

Fecha de recepción: 13-07-2023

Fecha de aceptación: 28-08-2023

DOI: 10.24875/RPR.23000026

Disponible en internet: 20-10-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(4):144-146

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/>).

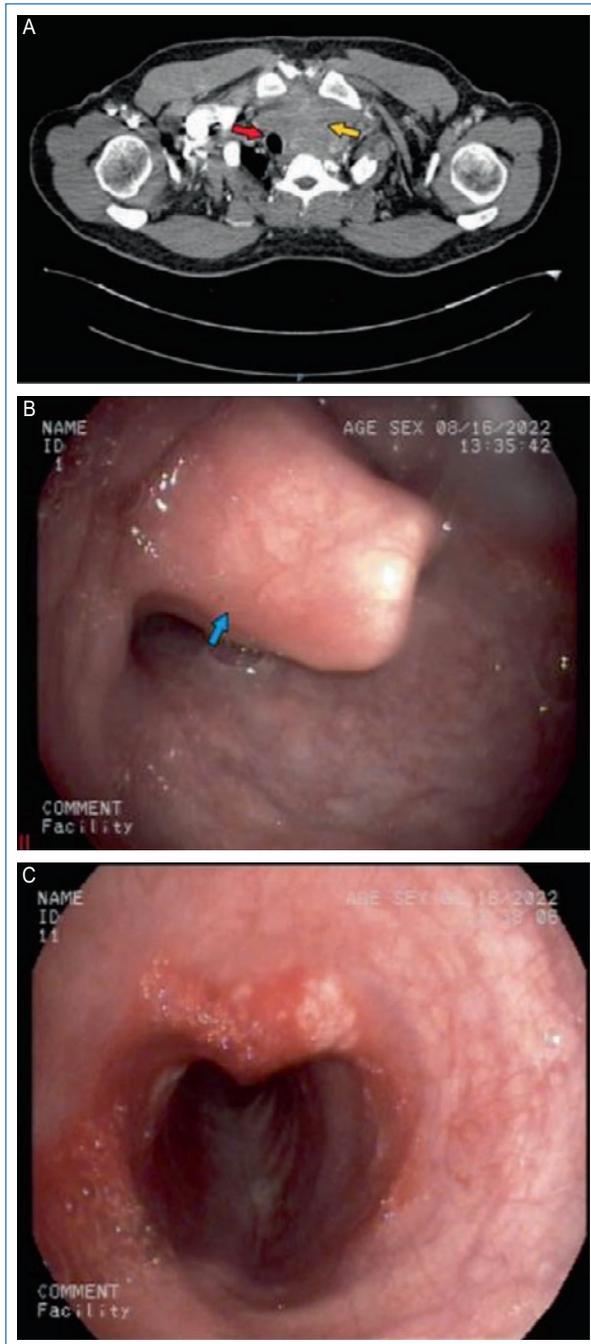


Figura 1. A: neoplasia tímica (flecha roja) lateralizando y ocasionando desplazamiento a la derecha de la tráquea (flecha amarilla). **B:** imagen obtenida en broncoscopia con paciente en decúbito supino, se visualiza vía aérea difícil por lateralización laríngea (flecha azul). **C:** lesión excrecente en pared anterior de tráquea, observada en primera broncoscopia diagnóstica.

desviación ipsilateral de la laringe y glotis. Esta pérdida de la arquitectura condiciona una vía aérea difícil² que deberá tomarse en cuenta ante situaciones o procedimientos futuros que precisen intubación orotraqueal.

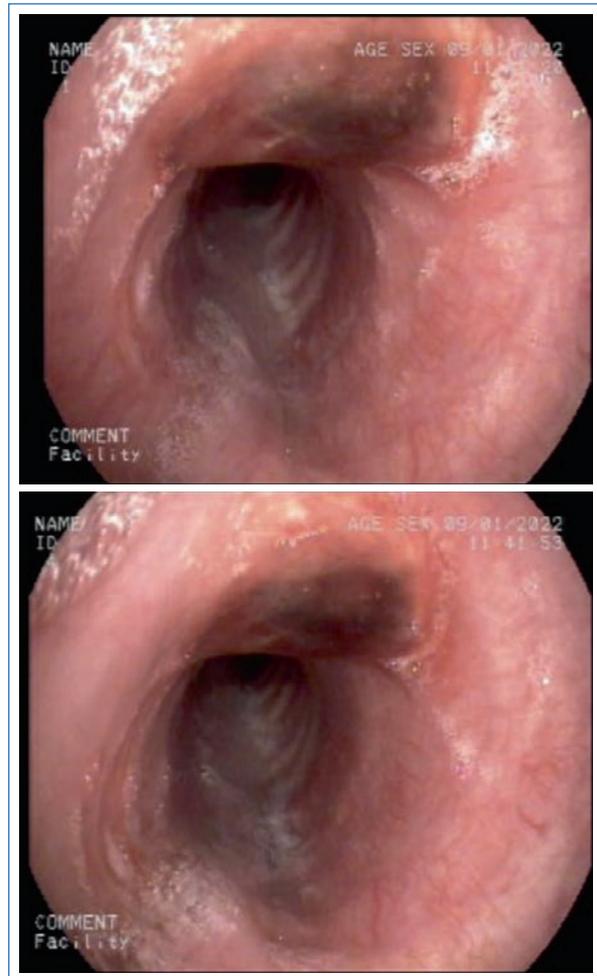


Figura 2. Lesión cicatricial en tráquea, una semana después de realización de broncoscopia terapéutica.

En neumología en los últimos años se ha tenido un gran avance en el desarrollo de técnicas endoscópicas que permiten la resección con láser, crioterapia y electrocauterización, entre otras técnicas de lesiones que afectan la vía aérea³.

En el caso presentado de carcinoma tímico se demostró la efectividad de tratamiento con láser argón y crioterapia, mediante una broncoscopia terapéutica, siendo efectiva la repermeabilización de la vía aérea, se deja este caso como ejemplo para otros pacientes con neoplasias malignas con afectación de la vía aérea.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

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.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Girard N. Thymic epithelial tumours: from basic principles to individualised treatment strategies. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):75-87.
2. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Connis RT, Abdelmalak BB, Agarkar M, Dutton RP, et al. 2022 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology.* 2022;136(1):31-81.
3. Diaz-Jiménez JP. Broncoscopia terapéutica. *Neumosur.* 1999;11:1.

Masa torácica gigante en mujer joven: a propósito de un caso de schwannoma mediastínico

Giant thoracic mass in a young woman: about a case of a mediastinal schwannoma

Julia Dorta-Díez de la Lastra^{1*}, Nieves Hoyos-Vázquez¹ y Alejandra de la Fuente-Añó²

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario del Henares; ²Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de la Princesa. Madrid, España

Presentamos el caso de una mujer de 34 años, natural de Irlanda, sin antecedentes personales de interés, que acudió a urgencias por dolor pleurítico en hemitórax derecho, febrícula y astenia de una semana de evolución. A la exploración física únicamente destacó hipofonesis en base derecha. En urgencias se realizó una radiografía de tórax en la que se objetivó una lesión de características extraparenquimatosas localizada en la región posterior del hemitórax derecho. Se completó el estudio con una tomografía computarizada de tórax donde se objetivó una gran lesión hipodensa en el hemitórax derecho posterior, de características extrapulmonares, que desplazaba las estructuras adyacentes sin infiltrarlas, y amplias áreas de contacto con la pared torácica sin infiltrar las costillas (Figura 1). El diagnóstico radiológico inicial más probable fue de un tumor fibroso pleural solitario. La biopsia con aguja gruesa mostró una proliferación celular mesenquimal sin características de malignidad, con un perfil inmunohistoquímico no concordante con la sospecha diagnóstica inicial. Se realizó una toracotomía con lobectomía, siendo el diagnóstico anatomopatológico definitivo de la pieza quirúrgica una tumoración mesenquimal con diferenciación neural (positividad para S-100, citoqueratina AE1-AE3 y desmina) sin características de malignidad compatible con schwannoma.

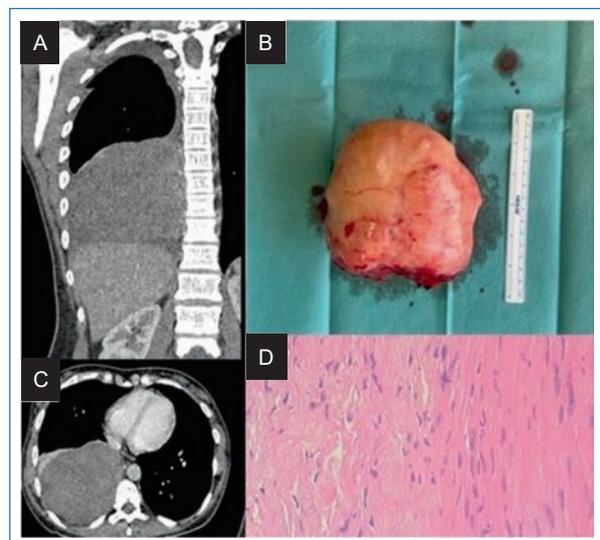


Figura 1. A la izquierda de la imagen podemos observar dos cortes de la tomografía computarizada de tórax de la paciente, **A:** coronal y **B:** transversal. **C:** a la derecha observamos la pieza quirúrgica tras su extirpación y **D:** el corte de anatomía patológica donde se aprecia proliferación mesenquimal.

Los tumores neurogénicos representan alrededor del 75% de los tumores del mediastino posterior, los más frecuentes de este grupo son los schwannomas¹.

***Correspondencia:**

Julia Dorta-Díez de la Lastra
E-mail: julia.dorta.2a@gmail.com

Fecha de recepción: 02-06-2023

Fecha de aceptación: 25-08-2023

DOI: 10.24875/RPR.23000020

Disponible en internet: 25-10-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(4):147-148

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/>).

Son tumores de lento crecimiento, que frecuentemente producen síntomas por compresión, como tos, disnea o dolor torácico, como fue el caso de nuestra paciente. El tratamiento es la extirpación quirúrgica y raramente recidivan². Es importante el diagnóstico histológico definitivo, dado que son radiográficamente similares a otros tumores de nervios periféricos potencialmente malignos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al servicio de Radiología del Hospital Universitario del Henares, en especial al Dr. de Miguel Criado por su dedicación y empeño en el diagnóstico radiológico y en la enseñanza a sus residentes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

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. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Bhowmik A, Bisht S, Zayar Toe K, Joshi George K. Giant posterior mediastinal schwannoma requiring a toracoabdominal approach for excision: Case report and literature review. *Surg Neurol Int.* 2021;12:241.
2. Samman A, Bardeesi A, Alzahrani M. Thoracic cystic schwannoma: case report and review of literatura. *Spinal Cord Ser Cases.* 2021;7:7.