

**Tabla 1**  
Características del subgrupo de pacientes con agudización de riesgo vital

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tabaquismo	Alergias	pH al ingreso	PaCO <sub>2</sub> al ingreso	Eosinófilos (células × 10 <sup>3</sup> /μl)	IOT/VM	VMNI
1	22	H	No	Sí	7,55	22	1770	No	No
2	35	H	No	Sí	7,23	56	0	Sí	No
3	40	H	No	Sí	7,13	54	0	Sí	No
4	22	H	No	NS	7,31	42	720	No	No
5	43	M	Sí	Sí	7,30	43	340	No	Sí
6	30	H	Sí	No	7,26	59	0	Sí	No
7	34	M	No	NS	7,35	36	1230	No	No
8	20	M	No	NS	7,34	43	140	No	No
9	29	M	Sí	Sí	7,43	38	290	No	No
10	17	M	No	Sí	7,22	45	330	Sí	No

IOT: intubación orotraqueal; NS: no significativo; VM: ventilación mecánica; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

demanda, aunque sí recomienda el uso de ICS de mantenimiento en el escalón 2, como sugiere la evidencia científica actual.

El trabajo actual tiene limitaciones: es retrospectivo y el número de pacientes no es elevado; sin embargo, consideramos que los datos observados deben hacer reflexionar sobre las consecuencias de un tratamiento inadecuado. Por lo tanto, teniendo en cuenta nuestros datos y los resultados publicados por O'Byrne et al.<sup>11</sup>, consideramos que el tratamiento con LABA/ICS a demanda podría tener un impacto beneficioso sobre los pacientes con asma leve, más aun teniendo en cuenta el problema del mal cumplimiento del tratamiento inhalado en este tipo de pacientes, ya que ayudaría a mantener una efectividad elevada sobre las agudizaciones graves. Por otra parte, somos conscientes de que no siempre es fácil identificar a estos pacientes, y es probablemente el farmacéutico comunitario quien pueda detectarlos más fácilmente cuando acuden por medicación de rescate, por lo que sería otro eslabón clave en la cadena de prevención y control del paciente con asma.

## Bibliografía

- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
- Gupta RP, Mukherjee M, Sheikh A, Strachan DP. Persistent variations in national asthma mortality, hospital admissions and prevalence by socioeconomic status and region in England. *Thorax*. 2018;73:706–12.
- Instituto Nacional de Estadística (INE), 2017.
- Marmot M. Inequalities in asthma mortality: A specific case of a general issue of health inequalities. *Thorax*. 2018;73:704–5.
- Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992;326:501–6.
- Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D, Cowan JO, Winn MC, Frampton CM, et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1459–64.
- O'Byrne PM, Inman MD. Airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Chest*. 1986;90:575–7.
- Aldridge RE, Hancox RJ, Cowan JO, Frampton CM, Town GI, Taylor DR. Eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum and blood: Effects of budesonide and terbutaline treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:492–7.
- Stanford RH, Shah MB, d'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:403–7.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2019. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865–76.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1877–87.
- Guía Española para el manejo del asma (GEMA). Versión 4.4, 2019. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
- McFadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:740–59.

José Gregorio González-García<sup>a,b,c</sup>, Roberto Chalela<sup>a,b,c</sup>,  
Nuria Carballo<sup>b,d</sup> y Pilar Ausín<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad Multidisciplinar de Asma, Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> IMIM - Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, España

<sup>c</sup> CIBERES, ISCIII, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacología, Hospital del Mar, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mpausin@psmar.cat](mailto:mpausin@psmar.cat) (P. Ausín).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.11.028>

0300-2896/ © 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEPAR.

## Nódulo pulmonar solitario como forma de presentación de la criptococosis en el trasplantado renal



### *Solitary Pulmonary Nodule as a Form of Presentation of Cryptococcosis in a Renal Transplant Recipient*

Estimado Director:

La presencia de un nódulo pulmonar solitario (NPS) en el paciente trasplantado siempre conlleva la posibilidad de que se trate de una lesión maligna, pero la causas del NPS son muy diversas, siendo la infección otra de la etiologías frecuentes<sup>1</sup>. La infección pulmonar por *Cryptococcus neoformans* tiene una baja incidencia y su presentación con afectación pulmonar aislada no es tan frecuente<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 46 años con enfermedad renal crónica terminal secundaria a nefropatía por reflujo, trasplantado renal de donante cadáver hace 10 años y bajo tratamiento inmunosupresor con prednisona, tacrolimus y micofenolato sódico. Acude a su control rutinario totalmente asintomático, sin clínica respiratoria ni infecciosa sospechosa y con una exploración física no relevante. En la radiografía de tórax de control se objetiva una lesión ovoidea en el segmento posterior del lóbulo superior derecho (LSD) de 12 mm de diámetro, no observada en el control previo un año antes. Se decide completar el estudio para filiar la lesión con TAC de tórax, donde se describe un nódulo pulmonar indicativo de neoplasia en el LSD (fig. 1), compatible con un estadio IA (T1a N0 Mx). En el estudio PET se mostraba una captación patológica de la lesión descrita por lo que resultaba sospechosa de malignidad. Se decide realizar la exéresis quirúrgica del nódulo mediante una segmentectomía atípica con intención diagnóstica y terapéutica.



**Figura 1.** TAC de tórax visualizándose en el lóbulo superior derecho un nódulo solitario de 1 cm de diámetro.

En el estudio histológico se describe una inflamación granulomatosa necrosante con presencia de estructuras pequeñas redondeadas, heterogéneas en tamaño y con fragmentación frecuente, de localización predominantemente intracitoplasmática y con signos indicativos de gemación, grisáceas o eosinófilas con la tinción de hematoxilina-eosina. Se realizaron tinciones para estructura fúngicas, siendo positivas para ácido peryódico de Schiff (PAS), metanamina-plata de Grocott, mucicarmín y azul alcian, y negativa para la tinción de Ziehl-Neelsen, por lo que morfológicamente los microorganismos eran indicativos de criptococo.

Se completa el estudio microbiológico con serología frente a *C. neoformans* y virus de la inmunodeficiencia humana, que resulta negativo en ambos casos. Se realiza una TAC cerebral sin objetivar hallazgos patológicos, por lo que se decide no realizar punción lumbar ni iniciar tratamiento antifúngico adicional. El paciente presenta buena evolución clínica posterior y actualmente permanece totalmente asintomático.

Las infecciones fúngicas son la tercera causa de infección en el trasplantado de órgano sólido<sup>3</sup>. Concretamente, la infección por *C. neoformans* en el trasplantado renal tiene una baja prevalencia, afecta al 0,5-2,8% de los trasplantados, pero supone la tercera causa de infección por hongos después de *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*<sup>3</sup>.

*C. neoformans* es una levadura encapsulada presente en el suelo contaminado con excrementos de aves y murciélagos<sup>4</sup>. La infección se adquiere por la inhalación del microorganismo<sup>2,4</sup> y la inmunidad innata y la mediada por células T constituye el pilar fundamental de defensa del hospedador<sup>5</sup>, lo que probablemente explica la predisposición de la población bajo tratamiento inmunosupresor<sup>6</sup> y que la forma más frecuente de infección sea la reactivación de microorganismo latentes adquiridos en una infección previa.

La incidencia anual de la criptococosis se ha calculado en más de 2:1.000 trasplantados renales. Algunos autores consideran que está en aumento debido al incremento de la supervivencia de estos pacientes<sup>7</sup>, mientras que otros refieren por el contrario que la incidencia se mantiene estable<sup>8</sup>. El tiempo medio transcurrido entre el trasplante y la aparición de la criptococosis es de 25 a 33 meses, por lo que nuestro caso constituye una forma de presentación inusual o tardía (120 meses). Su mortalidad alcanza el 20%<sup>7</sup> y esta parece ser mayor si la infección aparece en el primer año postrasplante<sup>8</sup>, situándose entre el 20 y el 27%<sup>9</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la infección por criptococo en la población trasplantada a menudo son inespecíficas y van a depender del órgano comprometido. La afectación del sistema nervioso central (SNC) como meningoencefalitis subaguda es la forma de presentación clínica más frecuente<sup>10</sup>. El segundo órgano más afectado es el pulmón<sup>2</sup>, cuyas manifestaciones clínicas abarcan un amplio espectro, desde procesos agudos como la neumonía o pleuritis, hasta hallazgos radiológicos en pacientes asintomáticos, sobre todo el nódulo simple o nódulos múltiples en una radiografía de tórax de rutina<sup>11</sup>. La importancia de esta forma de presentación

radica en que el pulmón es la puerta de entrada a la infección diseminada, por lo que se debe tomar una actitud diagnóstica y terapéutica intensiva incluso en la infección asintomática. En nuestro caso, tras la revaloración clínica, con ausencia de sintomatología neurológica, la negatividad de la prueba de imagen cerebral, la ausencia de captación en la prueba de PET a otros niveles y la existencia de una serología negativa frente al criptococo, se consideró descartada la afectación diseminada y del SNC.

El diagnóstico microbiológico de la criptococosis pulmonar se puede confirmar mediante el cultivo del hongo en una muestra de esputo o mediante la detección del antígeno criptocócico en suero<sup>12</sup>. La detección serológica suele suponer la presencia una infección diseminada, lo que obliga siempre a descartar la afectación a otros niveles, especialmente del SNC<sup>13</sup>.

Otra forma de diagnosticar la infección, como en el caso presentado, es mediante el estudio histológico de una biopsia o pieza quirúrgica, demostrando la presencia de las levaduras encapsuladas con las tinciones micóticas habituales como PAS y Grocott, y sobre todo las tinciones para mucina, mucicarmín y azul alcian, ya que el género *Cryptococcus* constituye el único hongo frecuentemente patógeno que produce material capsular mucinoso<sup>14</sup>.

En las formas leves de infección pulmonar por criptococo puede utilizarse el fluconazol. En casos graves con infiltrados pulmonares difusos o en el contexto de una infección diseminada, el tratamiento se basa en anfotericina B combinado con flucitosina<sup>15</sup>. El tratamiento quirúrgico, como se ha descrito, puede indicarse ante la incertidumbre diagnóstica o fracaso terapéutico. Finalmente, debido a lo excepcional y tardío de la infección tras el trasplante, no está indicada la profilaxis antifúngica.

En conclusión, se debe considerar la infección por criptococo en el diagnóstico diferencial del NPS en pacientes inmunodeprimidos, como la población trasplantada, y mantener una actitud diagnóstica y terapéutica activa al considerarse el tracto respiratorio la puerta de entrada a la infección diseminada.

## Agradecimientos

Los autores desean mostrar su agradecimiento a la Dra. Esparza, la Dra. Báez y el Dr. Pérez-Arellano por su inestimable ayuda.

## Bibliografía

- Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*. 2000;20:43-58.
- Baddley JW, Forrest GN. Cryptococcosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:242e9.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50:1101-11.
- Curbelo J, Galván JM, Aspa J. Updates on *Aspergillus*, *Pneumocystis* and other opportunistic pulmonary mycoses. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:647-53.
- Gupta RK, Khan ZU, Nampoory MR, Mikhail MM, Johny KV. Cutaneous cryptococcosis in a diabetic renal transplant recipient. *J Med Microbiol*. 2004;53:445-9.
- Saha DC, Goldman DL, Shao X, Casadevall A, Husain S, Limaye AP, et al. Serologic evidence for reactivation of cryptococcosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:1550e4.
- Gassiep I, McDougall D, Douglas J, Francis R, Playford EG. Cryptococcal infections in solid organ transplant recipients over a 15-year period at a state transplant center. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:e12639.
- Henao-Martínez AF, Beckham JD. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:300-7.
- Chang CC, Sorrell TC, Chen A. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:681-91.
- Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:375.
- Yang CJ, Hwang JJ, Wang TH, Cheng MS, Kang WY, Chen TC, et al. Clinical and radiographic presentations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:788.

12. Dromer F, Mathoulin-Péllissier S, Launay O, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The CryptoA/D study. *PLoS Med.* 2007;4:e21.
13. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clin Infect Dis.* 2008;46:e12.
14. Haque AK. Fungal Diseases. En: Zander DS, Farver CF, editores. *Pulmonary pathology.* 2.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 217–43.
15. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:291.

Saulo Fernández Granados\*, Ernesto Fernández Tagarro, Ana Ramírez Puga, Rita Guerra Rodríguez y César García Cantón

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: saulojfg@gmail.com (S. Fernández Granados).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.005>  
0300-2896/ © 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEPAR.

## Estudio descriptivo sobre la influencia de la metodología en la medición de la fuerza inspiratoria máxima en nariz (SNIP) en población sana



### Descriptive Study of the Effect of Methodology in the Measurement of Sniff Nasal Inspiratory Pressure (SNIP) in a Healthy Population

Estimado Director:

La disfunción muscular inspiratoria se ha descrito en múltiples patologías<sup>1–4</sup> y esto condiciona a los pacientes a experimentar un deterioro de la calidad de vida y peor pronóstico<sup>5–8</sup>. En la práctica clínica, diversas pruebas cuantifican la función de los músculos inspiratorios<sup>1</sup>. Actualmente se aconseja realizar la medición de la fuerza de los músculos durante una inspiración máxima en boca (presión inspiratoria máxima [PIM]) y en nariz (presión inspiratoria nasal por inhalación brusca [SNIP])<sup>1,2,9</sup>. La metodología para la determinación de la PIM está bien descrita<sup>1</sup>. Con respecto a la determinación de la SNIP, existen variaciones metodológicas en la realización de la maniobra. Una de las variaciones es el volumen pulmonar desde donde se inicia la maniobra de fuerza inspiratoria máxima. Algunos autores la realizan desde la capacidad residual funcional (CRF)<sup>1,2,9,10</sup>, mientras que otros la hacen desde el volumen residual (VR)<sup>11,12</sup>. También existen diferencias metodológicas en cuanto a dejar el orificio nasal contralateral abierto u ocluido<sup>9–11</sup>.

Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar el efecto de 3 factores metodológicos diferentes (oclusión/apertura del orificio nasal opuesto, volumen pulmonar desde el que se realiza la maniobra e incentivo gráfico) en los valores de SNIP.

Hemos realizado un estudio transversal y enmascarado en voluntarios sanos (trabajadores sanitarios). El estudio se ha efectuado con la aprobación del comité de ética del centro y todos los sujetos firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron aquellos con síntomas de obstrucción nasal así como historia de hábito tabáquico, cualquier uso de fármacos de forma crónica y alteraciones en la espirometría forzada. Se midió la SNIP, con el sujeto sentado y mediante una pieza modificada introducida en el orifi-

cio nasal y conectada a un manómetro de presión (TSD 104, Biopac Systems, Goleta, CA, EE. UU.), cuya señal se registró mediante un polígrafo digital (Biopac Systems)<sup>12</sup>. En cada una de las variantes metodológicas se realizaron 10 mediciones de la SNIP, seleccionando el mejor valor<sup>10</sup>. En primer lugar, se estudió la influencia de la apertura/oclusión del orificio nasal opuesto al que se realizaba la medición. Posteriormente la influencia del volumen pulmonar espiratorio desde el que se realiza la maniobra, primero desde VR y posteriormente desde CRF. Finalmente se estudió la influencia del incentivo gráfico; primero sin y posteriormente con estímulo visual (gráfica en pantalla del ordenador). Cada sujeto realizó en dos ocasiones la misma valoración completa con una diferencia entre ambas de 24 h. Los resultados se presentan como valor de la media  $\pm$  desviación estándar. La comparación de variables se efectuó con la prueba de la t de Student. Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 25.0 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.) fijándose la significación estadística con un valor  $p \leq 0,05$ . Se incluyeron 35 voluntarios (24 mujeres/11 hombres), de 28  $\pm$  11 años, por tanto tuvimos 70 valoraciones en total. El efecto de los 3 factores metodológicos analizados sobre los valores de la SNIP se muestra en la [tabla 1](#). La SNIP realizada con la oclusión del orificio nasal contralateral produjo valores mejores que las realizadas con la fosa nasal opuesta abierta ( $p=0,01$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las SNIP efectuadas desde CRF o desde VR ( $p=0,1$ ). La SNIP realizada con estímulo visual mostró mejores valores que la realizada sin este ( $p=0,04$ ).

Con este estudio se demuestra que, en sujetos sanos, algunas de las variaciones realizadas en la técnica de la maniobra de SNIP influyen en los valores obtenidos y por tanto no reflejarían realmente la fuerza de los músculos inspiratorios. Los valores de normalidad de la SNIP se han definido realizando la inspiración desde CRF, sin oclusión del orificio nasal contralateral ni incentivo gráfico<sup>9</sup>.

Algunos autores, fundamentalmente cuando valoran a pacientes con enfermedades neuromusculares, realizan la medición de la SNIP iniciando la inspiración desde VR<sup>11,12</sup>. Esta modificación en la metodología de la realización de la maniobra de SNIP, nosotros no hemos encontrado que influya sobre los valores de la SNIP.

**Tabla 1**  
Descripción de la variación de los valores de SNIP en función de los 3 factores en los sujetos sanos

SNIP, cmH <sub>2</sub> O	Espiración hasta volumen residual	Espiración hasta capacidad residual funcional	p
	95 $\pm$ 25	91 $\pm$ 23	n.s.
	Orificio nasal abierto	Orificio nasal cerrado	p
	83 $\pm$ 15	90 $\pm$ 19	**
	No incentivo gráfico	Incentivo gráfico	p
	83 $\pm$ 22	91 $\pm$ 24	*

n.s.: no significativo; SNIP: presión nasal durante una inhalación máxima.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .