

Tabla 1
Falsos negativos EBUS-PTB

Tumor primario	GL con captación en PET-TC	Diámetro GL (mm)	GL analizados	Malignidad en cirugía
LSI	4L	8	4L	4L
LSD	E7,11L, 10R	11, 8, 5	E7, 11L, 10R	E7
LSD	Ninguno	8	4R	4R

GL: ganglio linfático; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo.

resultados positivos de EBUS-PTB no suelen ser confirmados quirúrgicamente.

Concluimos que en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico potencialmente resecable una EBUS-PTB preoperatoria negativa puede no precisar confirmación por mediastinoscopia en la mayoría los casos, quizás con la salvedad de aquellos con tumor de localización central.

Bibliografía

- Fernández-Villar A, Mouronte-Roibás, Botana-Rial M, Ruano-Raviña A. Ten years of linear endobronchial ultrasound: evidence of efficacy, safety and cost-effectiveness. Arch Bronconeumol. 2016;52:96-102.
- Murgu SD. Diagnosing and staging lung cancer involving the mediastinum. Chest. 2015;147:1401-12.
- Tourmoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: Novel concepts. Lancet Oncol. 2012;13:e221-9.
- Anemba JK, van Meerbeeck JP, Rintoul MC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy versus endosonography for mediastinal nodal staging for lung cancer. JAMA. 2010;304:2245-52.
- Taverner J, Cheang MY, Anttapa P, See K, Irving LB, Steinfors DP. Negative EBUS-TBNA predicts very low prevalence of mediastinal disease in staging NSCLC. J Bronch Interv Pulmonol. 2016;23:177-80.
- Liberman M, Sampails J, Duranceu A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonography mediastinal lymph node staging of lung cancer. Chest. 2014;146:389-97.
- Clements PF, Skov BG, Vilmann P, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided biopsy performed under optimal conditions in patients with known or suspected lung cancer may render mediastinoscopy unnecessary. J Bronch Interv Pulmonol. 2014;21:21-5.
- Sanz-Santos J, Andreo F, Castellá E, Llatjós M, López de Castro P, Astudillo J, et al. Representativeness of nodal sampling with endobronchial ultrasonography in non-small cell lung cancer staging. Ultrasonid in Med Biol. 2012;38:62-8.
- Jernlas B, Nyberger H, Ek L, Öhman R, Jönson P, Nozohoor S. Diagnostic yield and efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy. Clin Respir J. 2012;6:88-95.
- Vidal Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodo L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuin J, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2016;52 Supl1:2-62.
- Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of lung cancer. J Thorac Cardiovascular Surg. 2011;142:1393-400.
- Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2015;10:331-7.
- Ong P, Grosu H, Eapen GA, Rodríguez M, Lazarus D, Ost D, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. Annals ATS. 2015;3:415-9.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B, Eloubeidi M. Improving the inaccuracy of clinical staging of patients with NSCLC: A prospective trial. Ann Thorac Surg. 2005;80:1207-14.
- Talebian Yazdi M, Egberts J, Schinkelshoek MS, Wolterbeek R, Nabers J, Venmans BJW, et al. Endosonography for lung cancer staging: Predictors of false negative results. Lung Cancer. 2015;90:451-6.

José Antonio Gullón Blanco*, Manuel Ángel Villanueva Montes, Juan Rodríguez López y Andrés Sánchez Antuña

Unidad de Gestión Clínica Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: josegubl@gmail.com (J.A. Gullón Blanco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.007>
0300-2896/
© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Incidence and Impact of Upper Airway Symptoms in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease



Frecuencia e impacto de los síntomas de las vías respiratorias superiores en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

To the Editor:

The quality of life (QoL) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a condition largely caused by smoking, is usually adversely affected.¹ Associated comorbidities contribute to disease severity and lead to poorer QoL.¹ Over the last 15 years, awareness of nasal inflammation in COPD has increased,² and the estimated prevalence of upper airway symptoms vary from 40% to 88%.³⁻⁶ The presence of upper airway symptoms negatively affects the already poor QoL.⁵⁻⁹

The aim of this study is to determine the incidence of upper airway symptoms in patients with COPD and its impact on QoL. Newly referred symptomatic smokers over 35 years of age with

COPD according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines¹ were included. The incidence of upper airway symptoms was assessed on the basis of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma¹⁰ workshop report. The study variables were: respiratory symptoms, upper airway symptoms, spirometry with reversibility, peripheral blood eosinophil count, and computed tomography of paranasal sinuses (CT-PNS). CT-PNS was scored in accordance with the Lund-Mackay staging system.¹¹ QoL in patients with upper airway symptoms was assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)¹² and Sino Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) questionnaire.¹³ Patients were divided into 2 groups: Group 1, COPD with upper airway symptoms; and Group 2, COPD without upper airway symptoms (controls). Radiological sinusitis was defined in accordance with the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 criteria¹⁴ along with CT-PNS findings. All patients gave their informed, written consent. The study was approved by the institutional research ethics committee. Data were analyzed using SPSS (version 11.5, SPSS, Inc., Chicago, IL). Chi-Square, Student's *t*-test and Pearson's correlation test were used for data analysis. A significance level of *P*<.05 was accepted for all analysis.

Table 1
Patient Demographics, Baseline Characteristics and Quality of Life Scores.

Descriptor	COPD patients with upper airway symptoms (Group 1) (n=27)	COPD patients without upper airway symptoms (Group 2) (n=14)
Age (years): mean±SD	55.7±10.3	57.9±11.0
Gender male: n	26 (96.2%)	13 (92.8%)
Duration of symptoms: mean±SD	7.8±7.7	6.3±6.2
Current smokers: n	9 (33.3%)	7 (50%)
Duration of smoking (years): mean±SD	28.2±11.78	31.4±11.63
Pack years of smoking	29.48±25.47	40.07±32.77 (P=.257)
Absolute eosinophil count (cells/mm ³)	335.03±301.50	149.92±66.17 (P=.02)*
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L): mean±SD	1.44±0.74	1.96±0.76 (P=.04)*
Post-bronchodilator FEV ₁ (L): mean±SD	1.53±0.73	2.07±0.77 (P=.03)*
Pre-bronchodilator FVC (L): mean±SD	2.81±0.89	2.88±0.68 (P=.77)
Post-bronchodilator FVC (L): mean±SD	2.91±0.87	3.01±0.67 (P=.72)
Post-bronchodilator FEV ₁ /FVC ratio: mean±SD	48.8±13.13	50.7±8.7 (P=.64)
Radiological sinusitis/mucosal thickening on CT-PNS	19/27	3/14 (P=.003)*
CT-PNS (L-M) scores	2.19±2.88	0.29±0.61 (P=.02)*
SNOT 22 score: mean±SD	0.87±0.36	0.38±0.38 (P=.0001)*
SGRQ symptoms: mean±SD	68.7±16.76	48.46±15.37 (P=.0005)*
SGRQ activity: mean±SD	76.9±18.2	65.54±20.54 (P=.07)
SGRQ impact: mean±SD	47.8±22.2	39.8±13.23 (P=.22)
SGRQ total: mean±SD	64.5±16.7	51.28±14.5 (P=.01)*

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; L: liters; L-M: Lund-Mackay; SD: standard deviation; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SNOT-22: Sino Nasal Outcome Test-22.

* Significant difference.

Nearly two-thirds (27/41; 65.9%) of patients with COPD had upper airway symptoms (Group 1). These patients presented with higher peripheral blood eosinophilia, more severe lower airway obstruction, and an increased incidence of sinusitis on CT-PNS. They also reported a significantly poorer QoL on the SGRQ and SNOT-22 questionnaires (Table 1).

In Group 1, patients with radiological sinusitis, moderate positive correlation was observed between CT-PNS (Lund-Mackay) and SNOT-22 QoL scores ($r=0.58$; $P=.009$). Furthermore, a positive correlation was observed between nasal symptoms based on SNOT-22 and more general SGRQ scores in these patients ($r=0.41$; $P=.03$).

The incidence of upper airway symptoms in different studies ranges from 40% to 88%.^{3–6} Three-quarters of the 61 patients with moderate-to-severe COPD from the East London COPD (ELCOPD) study cohort presented at least 1 nasal symptom.⁴ An inverse relationship was established between nasal patency in COPD and severity of airflow obstruction.¹⁵ In our series, patients with upper airway symptoms also presented with more severe lower airway obstruction.

Radiological sinusitis was documented in 19/27 (70.4%) Group 1 patients. QoL scores were consistent with findings from other studies.^{3,6–8} The ELCOPD study³ reported a mean SNOT-20 score of 1.24, showing that nasal symptoms impaired QoL. The higher symptom, total SGRQ and SNOT-22 scores showed significantly poorer QoL in Group 1 patients, highlighting the adverse impact of upper airway symptoms in patients with COPD. A positive correlation was observed between SNOT-22 and total SGRQ scores in Group 1 patients, indicating a negative impact on overall QoL. In the 19 patients with sinusitis on CT-PNS in Group 1, CT-PNS scores showed a moderately strong positive correlation with SNOT-22 scores, which is consistent with a previous study.⁸ The small sample size in our study was a limitation.

This study highlights the incidence and significant impact of upper airway symptoms on QoL in patients with COPD. It is therefore imperative to determine upper airway involvement in patients with COPD, as this may lead to suboptimal control of the disease.

Funding

This study was funded by the Vallabhbbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi.

Bibliografía

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2016. Available at: <http://www.goldcopd.org>.
- Shah A. Nosing around in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2011;53:5–7.
- Montnémy P, Svensson C, Adelroth E, Löfdahl CG, Andersson M, Greiff L, et al. Prevalence of nasal symptoms and their relation to self-reported asthma and chronic bronchitis/emphysema. *Eur Respir J.* 2001;17:596–603.
- Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, Rapado F, Patel IS, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respir Med.* 2003;97:909–14.
- Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2004;98:767–70.
- Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Burgel PR, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, et al. Initiatives BPCO Scientific Committee and Investigators. Association of chronic nasal symptoms with dyspnoea and quality-of-life impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2014;19:346–52.
- Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy.* 2008;63:261–7.
- Kelemence A, Abadoglu O, Gumus C, Berk S, Epozurk K, Akkurt I. The frequency of chronic rhinosinusitis/nasal polyp in COPD and its effect on the severity of COPD. *COPD.* 2011;8:8–12.
- Celakovsky P, Smatanova K, Kalfert D, Pracharova S, Koblizek V. Nasal symptomatology, obstruction, and paranasal sinus opacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Otolaryngol.* 2015;135:598–601.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (2010) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466–76.
- Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31:183–4.
- Jones PW. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Thorax.* 1991;46:676–82.
- Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126:41–7.

14. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-17.
15. Hurst JR, Kuchai R, Michael P, Perera WR, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Nasal symptoms, airway obstruction and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26:251-6.

* Corresponding author.

E-mail address: ashokshah99@yahoo.com (A. Shah).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.001>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Avi Kumar, Shekhar Kunal, Ashok Shah*

Department of Pulmonary Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi, India

Influencia del género en el pronóstico de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en una cohorte retrospectiva



The Influence of Sex on Prognosis of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Retrospective Cohort

Estimado Director:

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad que presenta mayor incidencia en hombres, con una relación reportada entre 1,6:1 y 2:1^{1,2}. Estudios anteriores indican que podría tener un comportamiento más benigno en mujeres, lo cual tendría una explicación basada en la expresión diferenciada de ciertos genes³⁻⁵. Dado que dichos estudios fueron realizados previamente a la publicación de los criterios diagnósticos actuales y sin contemplar la presencia de autoanticuerpos como variable de ajuste, es posible que se haya incluido a pacientes con diagnósticos distintos de FPI. Consideramos que la realización de un nuevo estudio comparando la evolución de estos pacientes según género podría aportar información de valor.

Por dicho motivo decidimos realizar este estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con diagnóstico de FPI (según consenso 2011 ATS/ERS/JPS/ALAT)⁶ en un consultorio multidisciplinario especializado en enfermedades pulmonares intersticiales (EPI). Se reclutó a pacientes entre marzo del 2012 y julio del 2015. Estudiamos como principal variable de resultado el tiempo desde la fecha de diagnóstico a la fecha de muerte de cualquier causa o trasplante pulmonar. La principal variable de exposición estudiada fue el género. Las siguientes variables fueron analizadas para evitar una potencial confusión en la relación entre el género y la variable de resultado: edad, tabaquismo, tiempo de disnea en meses, el desarrollo de exacerbaciones agudas (definida según recomendaciones internacionales actuales)⁷, factor reumatoide (FR) por nefelometría y anticuerpos antinucleares (ANA) mediante inmunofluorescencia indirecta. También se estudió el hecho de haber recibido tratamiento con «triple terapia» (esteroides sistémicos, azatioprina y N acetilcisteína) previo a la consulta en nuestro centro y el uso de pirfenidona. Se siguió la iniciativa STROBE para comunicar los resultados⁸.

Se estimó el tiempo a muerte o trasplante mediante Kaplan-Meier. Se estudió la proporción de eventos entre ambos géneros a 18 meses con los estimadores de sobrevida y sus intervalos de confianza del 95%. Se comparó mediante Log Rank test. Se ajustó un modelo de Cox multivariado, siendo el sexo la primera variable independiente. Se incluyeron las variables que resultaron significativas en el análisis univariado y las consideradas clínicamente relevantes. Se informaron tanto los HR crudos como ajustados y sus IC del 95%. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Se incluyó a 86 pacientes, 21 mujeres (24,4%). La media (DE) de edad fue 65,4 (9) años. Al comparar las características según género, la prevalencia de tabaquismo fue mayor en los hombres (84,6% vs. 59,1% [$p < 0,01$]). No encontramos diferencias significativas en la

edad al diagnóstico, capacidad vital forzada (CVF %) basal, tiempo de disnea ni el porcentaje de pacientes con ANA o FR positivo. Tampoco hubo diferencias en el tiempo ni la proporción de pacientes que recibieron triple terapia previamente a la consulta en nuestro centro, ni en el porcentaje de pacientes que recibieron pirfenidona o presentaron exacerbación aguda. En el análisis del tiempo a muerte o trasplante, la mortalidad global por todas las causas fue del 38,4% (33/86), siendo el 35,4% (23/65) en hombres y el 47,6% (10/21) en las mujeres. La mediana de sobrevida fue 34,03 meses en mujeres y 36,06 meses en hombres. Recibieron trasplante pulmonar 4 pacientes (3 hombres) y la indicación para trasplante se estableció al momento del diagnóstico. Al comparar la sobrevida a 18 meses según el género, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, siendo en hombres 0,75 (IC del 95%, 0,61-0,85) y 0,71 (IC del 95%, 0,44-0,87) en mujeres ($p = 0,88$). En el análisis de Cox univariado (tabla 1), el tratamiento con pirfenidona se asoció a mayor sobrevida, pero este efecto desapareció al ajustar por el resto de las variables incluidas. En el análisis de Cox multivariado, la única variable que mostró significación estadística fue la CVF % al inicio (tabla 1).

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas al comparar la sobrevida de pacientes con FPI en función del género. El tratamiento con pirfenidona se asoció significativamente a mejor sobrevida en el análisis univariado pero este efecto desapareció en el análisis multivariado, aunque mantuvo una tendencia a la significación estadística. Esto podría tener su explicación en que los pacientes que recibieron pirfenidona presentaban al inicio una $CVF \geq 50\%$ del valor teórico. Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Se trata de un trabajo retrospectivo realizado en un solo centro. Por otra parte, a excepción de los ANA y el FR, los demás anticuerpos no fueron analizados de forma rutinaria. Sin embargo, todos los pacientes fueron evaluados por el servicio de inmunología clínica, que descartó la presencia de una enfermedad autoinmune mediante exámenes complementarios y anticuerpos específicos (p. ej., anticuerpos antipéptidos citrulinados o anticuerpos mioespecíficos) cuando se consideró necesario⁹. Estudios previos indican que el sexo femenino se asocia a una mejor sobrevida en FPI, siendo considerado un factor de buen pronóstico en un score propuesto por un grupo de investigadores^{4,10}. Sin embargo, estos fueron realizados utilizando los criterios ATS/ERS del año 2000. Un estudio reciente mostró que de 60 pacientes que cumplían con criterios diagnósticos del año 2000, solo 46 cumplían con los criterios diagnósticos actuales¹¹. Esto implica que aproximadamente el 25% de los pacientes con FPI según criterios anteriores podrían presentar otra EPI, lo cual es relevante debido a la diferencia que existe en la sobrevida entre FPI y otras EPI¹². La neumonitis por hipersensibilidad crónica puede confundirse con la FPI, lo cual es de destacar, puesto que presenta una evolución más benigna¹¹. Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres¹³ y pueden presentar un patrón de neumonía intersticial usual indistinguible de la FPI^{14,15} presentando comúnmente una mejor sobrevida. Creemos que incluir autoanticuerpos en un análisis de sobrevida según género en pacientes con FPI es de