



**Figura 1.** A) TC de tórax con contraste yodado intravenoso y ventana de pulmón. Se observa un nódulo subpleural sólido (flecha) en un paciente con enfermedad metastásica de un carcinoma escamoso cutáneo de células basales. Este nódulo se decidió tratar mediante ARF guiada por TC. B) Corte axial con el paciente en decúbito supino, durante la realización de la ARF guiada por TC. Se utilizó una aguja tipo «paraguas» (flecha). C) CEUS pulmonar de la misma lesión. No se observa captación de contraste durante todo el procedimiento, lo que indica una respuesta completa al tratamiento ablativo. D) PET-TC de tórax del mismo paciente un año después del tratamiento ablativo. Muestra disminución en el tamaño de la lesión tratada y ausencia de captación de FDG (flecha), concordante esto con una respuesta completa. Se observó un aumento patológico de la FDG en la lesión del lóbulo inferior izquierdo tratada con radioterapia (estrella).

entidades como los infartos pulmonares o la necrosis tienden a no mostrar captación durante toda la exploración<sup>8</sup>, por lo que en el control de CEUS post-ARF se esperaría no detectar realce en las lesiones con respuesta completa. Dado el creciente uso de la ARF como tratamiento alternativo a la resección quirúrgica en pacientes con enfermedad pulmonar oligometastásica o primaria en estadio precoz y la dificultad de detectar recidivas tempranas por medio de la TC y la PET-TC<sup>5</sup>, la CEUS pulmonar podría ser una herramienta complementaria en la evaluación postratamiento de las lesiones subpleurales accesibles a exploración mediante ecografía, especialmente cuando existen dudas en la evaluación de la TC y la PET-TC. Además, la CEUS pulmonar puede ser de utilidad como guía en la biopsia de una lesión subpleural en la que se sospecha de recurrencia<sup>9</sup>.

Un factor limitante en la evaluación de las lesiones pulmonares mediante CEUS puede ser la escasa literatura científica existente para la caracterización de los diferentes tipos histológicos de las neoplasias pulmonares, ya que existen solo estudios retrospectivos<sup>10</sup>; por lo que, al no tener establecido el aspecto

pretratamiento esperable de las lesiones pulmonares, es difícil su comparación con la imagen postratamiento.

Este es el primer caso descrito de valoración de respuesta de un tratamiento percutáneo pulmonar con CEUS, pero se requieren estudios adicionales que prueben la utilidad de esta técnica en dicho contexto.

## Bibliografía

- Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: A prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9:621-8.
- Lam A, Yoshida EJ, Bui K, Fernando D, Nelson K, Abi-Jaoudeh N. A National Cancer Database Analysis of Radiofrequency Ablation versus Stereotactic Body Radiotherapy in Early-stage non-small Cell Lung Cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29:1211-7, e1.
- Anderson EM, Lees WR, Gillams AR. Early Indicators of Treatment Success after Percutaneous Radiofrequency of Pulmonary Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32:478-83.
- Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, et al. Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20:S377-90.
- Akeboshi M, Yamakado K, Nakatsuka A, Hataji O, Taguchi O, Takao M, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Neoplasms: Initial Therapeutic Response. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:463-70.
- Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sánchez M, Ayuso C, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol.* 2006;16:2454-62.
- Meloni MF, Bertolotto M, Alberzoni C, Lazzaroni S, Filice C, Livraghi T, et al. Follow-Up After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Contrast-Enhanced Sonography Versus Contrast-Enhanced CT or MRI. *Am J Roentgenol.* 2008;191:1233-8.
- Bartelt S, Trenker C, Görg C, Neesse A. Contrast-enhanced Ultrasound of Embolic Consolidations in Patients with Pulmonary Embolism: A Pilot Study. *J Clin Ultrasound.* 2016;44:129-35.
- Dong Y, Mao F, Wang W-P, Ji Z-B, Fan P-L. Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in Guidance of Percutaneous Biopsy in Peripheral Pulmonary Lesions. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-7.
- Findeisen H, Trenker C, Figiel J, Greene BH, Görg K, Görg C. Vascularization of primary, peripheral lung carcinoma in CEUS - A retrospective study (n=89 patients). *Ultraschall Med.* 2019;40:603-5.

Alfredo Páez-Carpio<sup>a</sup>, Ivan Vollmer<sup>a,\*</sup> y Pilar Paredes<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Radiología (CDI), Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Nuclear (CDI), Hospital Clínic, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vollmer@clinic.cat (I. Vollmer).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.015>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal



### Bronchial Infection due to *Pseudomonas Aeruginosa* in Patients with Cystic Fibrosis Diagnosed in Neonatal Screening

Estimado Director:

La infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa* constituye el factor de riesgo más importante de mala evolución respiratoria en los pacientes con fibrosis quística y se asocia a una mayor morbilidad, que es peor cuanto más tempranamente se produce<sup>1-4</sup>.

Para evitar la colonización crónica es imprescindible la erradicación del patógeno, que solo se puede producir en los momentos iniciales de la colonización, por lo que es fundamental el diagnóstico precoz de la infección y el tratamiento intensivo con el objetivo de impedir la progresión a infección crónica<sup>5-7</sup>.

En España, el cribado neonatal se inició en 1999 en Cataluña, Castilla-León y Baleares y en 2015 se extendió a todas las comunidades<sup>8</sup>. El diagnóstico de la fibrosis quística en el período neonatal permite la detección precoz de la primoinfección bronquial por *P. aeruginosa*. Si se instaura un tratamiento intensivo y persistente ante el primer aislamiento de dicho patógeno, en la mayoría de los casos se logra su erradicación y, por consiguiente, retrasa la colonización crónica, lo que mejora la supervivencia<sup>9-11</sup>.

El objetivo principal del estudio es describir la prevalencia de primoinfección, infección intermitente e infección crónica por *P.*

**Tabla 1**

Características de los pacientes diagnosticados de fibrosis quística por cribado neonatal y los no diagnosticados por cribado neonatal

	DCN	NDCN
Pacientes (n)	56	26 (2 falsos negativos por CN)
Edad media al diagnóstico	1,5 meses	4,38 años (0,13-15)
Edad media actual en años	10,38 (0,8-18)	21,5 (5-36) <sup>a</sup>
Sexo n (%)	Masculino: 33 (58,9) Femenino: 23 (41,1)	Masculino: 13 (50) Femenino: 13 (50)
Trasplante pulmonar	0	5
Fallecidos	0	8
Grupo NF n (%)	36 (64,28)	19 (73)
Grupo FR n (%)	20 (35,71)	7 (26,92)

CN: cribado neonatal; DCN: diagnosticados por cribado neonatal; FR: función residual, pacientes portadores de una mutación con nula o mínima función del CFTR y una mutación con función residual del CFTR (mutación del grupo IV, V, VI o VII) o pacientes con 2 mutaciones con función residual del CFTR; NDCN: no diagnosticados por cribado neonatal; NF: no función, pacientes portadores de 2 mutaciones con nula o mínima función del CFTR (mutaciones del grupo I, II o III).

<sup>a</sup> A pesar de que la edad actual es de 21,5 años, solo se revisaron los cultivos de las secreciones respiratorias hasta los 18 años.

*aeruginosa* (según criterios de Leeds<sup>12</sup>) de los pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal (DCN) comparada con los pacientes no diagnosticados por cribado neonatal (NDCN) que están o han estado en seguimiento en nuestra Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica. El objetivo secundario es describir la prevalencia en ambos grupos en función de las mutaciones.

Es un estudio descriptivo retrospectivo, en el que se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de fibrosis quística antes de los 18 años, de 1985 a 2018. Se compararon los pacientes DCN con los NDCN (incluyendo los falsos negativos por cribado neonatal). Los subclasificamos en grupo NF (no función): pacientes portadores de 2 mutaciones con nula o mínima función del CFTR (mutaciones del grupo I, II o III) y grupo FR (función residual): pacientes portadores de una mutación con nula o mínima función del CFTR y una mutación con función residual del CFTR (mutación del grupo IV, V, VI o VII) o pacientes con 2 mutaciones con función residual del CFTR. En la **tabla 1** se pueden observar las características de los pacientes.

Se revisan las historias clínicas de los pacientes, así como todos los cultivos de secreciones respiratorias (desde el nacimiento hasta los 18 años o hasta enero de 2018 si eran menores). Los cultivos se hicieron mensualmente y, cuando eran positivos, semanalmente hasta su negativización. El tratamiento utilizado para la infección bronquial por *P. aeruginosa* fue, en la primoinfección, inhalado con colistina, tobramicina o aztreonam (3-6 meses) junto con ciprofloxacino oral (3 semanas). En la infección crónica, por

vía inhalada en tratamiento continuo con colistina o ciclos *on-off* de 28 días con tobramicina o aztreonam. Durante las exacerbaciones leves-moderadas, tratamiento oral con ciprofloxacino (2-3 semanas) y en las graves, tratamiento intravenoso ( $\beta$ -lactámico asociado a un aminoglicósido según el antibiograma).

Desde la perspectiva estadística, las variables cuantitativas se describen mediante media y rango, y las variables cualitativas mediante frecuencias relativas y absolutas. Para la comparación de prevalencias entre grupos se utiliza la prueba  $\chi^2$ .

En la **tabla 2** se pueden observar las prevalencias de infección por *P. aeruginosa* tanto en los pacientes DCN como en los NDCN, así como en los subgrupos de pacientes NF y FR.

Si comparamos las prevalencias de infección por *P. aeruginosa* entre los pacientes DCN y los NDCN encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto en primoinfección ( $p = 0,0014$ ), como en infección intermitente ( $p < 0,001$ ) y crónica ( $p < 0,001$ ). En parte puede ser debido a las diferencias de edad entre los 2 grupos, ya que la edad media de los DCN es de 10,38 años y los NDCN fueron seguidos hasta los 18 años.

Los pacientes con mutaciones más graves (grupo NF) diagnosticados por cribado neonatal tienen más prevalencia de primoinfección por *P. aeruginosa* que el grupo FR ( $p = 0,018$ ). Cabe resaltar que ningún paciente del grupo FR (ni los DCN ni los NDCN) presentó infección crónica por *P. aeruginosa*.

De los pacientes DCN, el 53,57% (30/56) presentaron infección por *P. aeruginosa* en alguna ocasión. La edad media de la primoinfección fue de 6 años y la tasa de erradicación del 100%. El tiempo mediano entre la primera y la segunda infección fue de 29 meses (rango: 1,4-96,8). Solo un 1,78% (1/56) de este grupo presenta infección crónica.

De los pacientes NDCN, el 92,30% (24/26) han presentado infección por *P. aeruginosa* en alguna ocasión. El 19,23% (5/26) ya tenían infección crónica al diagnóstico, sin erradicación. La edad media de diagnóstico de estos 5 pacientes fue de 5,66 años, en cambio, la edad media de diagnóstico de todo el grupo fue de 4,38 años. Otro 19,23% (5/26) presentaba infección intermitente al diagnóstico, pero con el tiempo pasó a infección crónica. En total, el 38,46% (10/26) de este grupo presenta infección crónica.

Nuestros resultados concuerdan con otras publicaciones, que también objetivan una disminución de la prevalencia de infección crónica por *P. aeruginosa* tras la implantación del cribado neonatal<sup>13-15</sup>. En Canadá<sup>13</sup>, la prevalencia de infección crónica por *P. aeruginosa* fue del 28,4% en los DCN y del 61,8% en los NDCN ( $p < 0,001$ ). En el Reino Unido<sup>14</sup>, la prevalencia en menores de 15 años fue de un 16% en los DCN y del 20% en los NDCN. En el registro de la fundación americana de fibrosis quística del 2018 se recoge que el 46,2% de los pacientes con esta enfermedad menores de 18

**Tabla 2**

Prevalencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes diagnosticados de fibrosis quística por cribado neonatal y los no diagnosticados por cribado neonatal

	Definición según Leeds <sup>12</sup>	DCN	NDCN	p
Primoinfección	Primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i>	53,57% (30/56) Según grupo: NF: 66,6% (24/36) FR: 30% (6/20)	92,30% (24/26) Según grupo: NF: 89,4% (17/19) FR: 100% (7/7)	0,0014
Infección intermitente	Cultivos intermitentemente positivos y negativos consecutivos después de una infección inicial. Criterio microbiológico: $\leq 50\%$ de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos	33,92% (19/56) Según grupo: NF: 44,4% (16/36) FR: 15% (3/20)	76,92% (20/26) Según grupo: NF: 84,2% (16/19) FR: 57,1% (4/7)	<0,001
Infección crónica	Cultivos positivos persistentes de <i>P. aeruginosa</i> sin signos clínicos nuevos de infección y con respuesta inflamatoria. Criterio microbiológico: $>50\%$ de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos	1,78% (1/56) Según grupo: NF: 1,4% (1/36) FR: 0%	38,46% (10/26) Según grupo: NF: 52,6% (10/19) FR: 0%	<0,001

Se analizan también en subgrupos de pacientes: grupo NF: 2 mutaciones con nula o mínima función del CFTR (mutación del grupo I, II o III) y grupo FR: una mutación con nula o mínima función del CFTR y una mutación con función residual del CFTR (mutación del grupo IV, V, VI o VII) o 2 mutaciones con función residual del CFTR. CN: cribado neonatal; DCN: diagnosticados por cribado neonatal; FR: función residual; NDCN: no diagnosticados por cribado neonatal; NF: no función.

años tenían infección por *P. aeruginosa* (17% intermitente y 28,3% crónica) con una mediana de edad de primoinfección de 5,2 años<sup>15</sup>. Si comparamos los resultados de estas publicaciones con los nuestros, podemos observar que, aunque en todos ellos se objetiva una disminución de la prevalencia de infección crónica por *P. aeruginosa* en los pacientes DCN, nuestros resultados muestran una menor prevalencia. Esto podría ser debido a un seguimiento muy estrecho, con visitas y cultivos de secreciones respiratorias mensuales, con tratamientos precoces e intensivos de la primoinfección por *P. aeruginosa* y también porque hay mayor cantidad de pacientes del grupo FR.

En conclusión, observamos un cambio en la historia natural de la infección bronquial por *P. aeruginosa* en la fibrosis quística tras la implantación del cribado neonatal, con una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) de la prevalencia de infección crónica por dicho patógeno en estos pacientes.

### Financiación

Los autores no han recibido ayudas de financiación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no hay conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Palser S, Smith S, Nash EF, Agarwal A, Smyth AR. Treatments for preventing recurrence of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12:CD012300.
2. Cantón R, Fernández A, Gómez E, Campo R, Meseguer MA. Infección bronquial crónica: el problema de *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Bronconeumol*. 2011;47 Supl 6:8–13.
3. Milczewska J, Wolkowicz T, Zacharczuk K, Mierzejewska E, Kwiatkowska M, Walicka-Serzysko K, et al. Clinical outcomes for cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa* cross-infections. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:161–8.
4. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, biology, and impact of clonal *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4). E000019-18.

5. Cantón R, Maíz L, Escribano A, Oliveira C, Olicer A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:140–50.
6. Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, Bardin E, Cameron L, Soren O. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:685–97.
7. Malhotra S, Hayes DJ, Wozniak DJ. Cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: The host-microbe interface. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(3).
8. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:481–2.
9. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al., en representación del Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística. Consenso del tratamiento antimicrobiano en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 Suppl 1:1–25.
10. Gartner S, Moreno A, Cobos N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. *Tratado de neumología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2008. p.849–66.
11. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:957–69.
12. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, Bossuyt X, Verhaegen J, Hoiby N, et al. Evaluating the 'Leeds criteria' for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur Respir J*. 2006;27:937–43.
13. Mak DY, Sykes J, Stephenson AL, Lands LC. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *J Cyst Fibros*. 2016;15:302–8.
14. Schlüter DK, Southern KW, Dryden C, Diggle P, Taylor-Robinson D. Impact of newborn screening on outcomes and social inequalities in cystic fibrosis: A UK CF registry-based study. *Thorax*. 2020;75:123–31.
15. Annual Data Report 2018. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry; 2018.

Roser Ayats Vidal\*, Montserrat Bosque García,  
Miguel García González y Óscar Asensio de la Cruz

Unidad de Fibrosis Quística y Unidad de Neumología, Alergia e Inmunología pediátrica, Servicio de Medicina Pediátrica, Parc Taulí, Hospital Universitario de Sabadell, Sabadell (Barcelona), España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rayatsv@tauli.cat (R. Ayats Vidal).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.024>

0300-2896/© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Acute Respiratory Failure Caused by Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis in a Patient With Lung Adenocarcinoma at Initial Diagnosis



### Insuficiencia respiratoria aguda causada por linfangitis carcinomatosa pulmonar en un paciente con adenocarcinoma de pulmón desde el diagnóstico inicial

Dear Editor:

Pulmonary lymphangitic carcinomatosis is associated with poor prognosis and tissue collection is difficult depending on the respiratory condition in such patients.<sup>1</sup> Liquid biopsy could be highly effective and help in addressing the problem of poor prognosis in lymphangitic carcinomatosis patients. Here, we report a case of lung adenocarcinoma with acute severe respiratory failure caused by pulmonary lymphangitic carcinomatosis at initial diagnosis, who could receive appropriate therapy by using liquid biopsy.

A 70-year-old man with a 30 pack-year history of smoking was referred to our hospital with a 1-month history of slight fever and dyspnea on exertion. Initial diagnosis at a previous hospital had indicated bacterial pneumonia accompanied by interstitial pneumonia, which had been treated with an antibacterial drug. Sputum cytology had revealed adenocarcinoma and the patient was referred to our hospital.

On admission, the patient had bilateral inspiratory crackles on chest auscultation. Laboratory findings showed severe hypoxemia and elevated levels of Krebs von den Lungen-6 (KL-6, 2638 U/mL) and carcinoembryonic antigen (CEA, 6.9 ng/mL). Chest X-ray showed a mass shadow in the left hilar region and bilateral diffuse interstitial opacities (Fig. 1A). Computed tomography (CT) imaging revealed a mass in the left upper pulmonary lobe, bilateral diffuse beaded thickening of the intralobular septum, and minor bilateral pleural effusions (Fig. 1 B and C). Performing bronchoscopy was considered difficult because high flow of oxygen (reservoir mask: 6 L/min) was required for severe respiratory failure.

Adenocarcinoma was confirmed by cytological examination of the pleural effusions obtained by left pleural puncture, and epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletion was found in the plasma EGFR gene mutation test at the time of hospitalization. The patient was confirmed for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma accompanied by carcinomatosis lymphangitis and pleurisy, and treatment with osimertinib (80 mg/day) was initiated on the fourth day of admission.

Although respiratory failure exacerbated and noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) was required temporarily, respiratory failure resolved and NPPV treatment was withdrawn after two weeks. After four weeks of treatment, the patient experienced symptomatic relief as evidenced by marked improvement in the patient's X-ray (Fig. 1D). EGFR exon 19 deletion was also detected in