

altamente sugestiva de pleuritis por IgG4^{1,2}. Por otra parte, a pesar de que la concentración sérica de IgG4 suele estar elevada en esta enfermedad (> 135 mg/dL), hasta un 30% de los pacientes que la padecen presentan concentraciones normales de esta inmunoglobulina¹¹, como en nuestro caso.

Los pacientes que presentan de forma aislada manifestaciones poco frecuentes de la enfermedad relacionada con la IgG4, pueden no cumplir los criterios de clasificación de la misma¹², por lo que es importante valorar los datos clínicos y pruebas complementarias disponibles. Su tratamiento depende fundamentalmente de la sintomatología, aunque los glucocorticoides son un pilar básico. Recientemente se ha señalado que la asociación de rituximab permite disminuir la recidiva de la enfermedad⁷.

Por tanto, a pesar de la baja prevalencia de afectación pleural en la enfermedad relacionada con la IgG4¹³, dada la buena respuesta al tratamiento con corticoides, conviene descartar esta entidad en pacientes con derrame pleural exudativo de predominio linfocítico de causa desconocida, aunque no haya otras manifestaciones sistémicas sugestivas, siendo fundamental el manejo multidisciplinar de estos casos¹⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Bibliografía

- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-92, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>.
- Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing F disease. *Eur Respir J*. 2012;39:180-6, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00025211>.
- Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, DeTorres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-related disease: results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1275, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001275>.
- Murata Y, Aoe K, Mimura Y. Pleural effusion related to IgG4. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:384-90, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000581>.
- Gajewska ME, Rychwicka-Kielek BA, Sørensen K, Kubik M, Hillberg O, Bendstrup E. Immunoglobulin G4-related pleuritis-A case report. *Respir Med Case Rep*. 2016;19:18-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2016.05.006>.
- Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:349-72, [http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129\(06\)60545-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129(06)60545-4).
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum*. 2015;74:1171-7, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206605>.

- Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:602809, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/602809>.
- Sodavarapu S, Ghotra GS, Obad N, Goyal M, Gill AS. IgG4-Related Diseases-Continues To Be a Cancer Mimicker. *Cureus*. 2020;12:e6610, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6610>.
- Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova CA, Vitar-Sandoval J, Jaspersen-Álvarez J, Villena-López EL, Carrillo-Esper R. Urological manifestations of the disease related to immunoglobulin G4. *Cir Cir*. 2019;86:57-64, <http://dx.doi.org/10.24875/CIRUE.M18000009>.
- Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:108-13, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283413469>.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:77-87, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216561>.
- Kita T, Araya T, Ichikawa Y, Terada N, Kawashima A, Kasashima S, et al. IgG4-related pleuritis with no other organ involvement. *Am J Med Sci*. 2018;356:487-91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2018.05.004>.
- Ip H, Sivakumar P, McDermott EA, Agarwal S, Lams B, West A, et al. Multidisciplinary approach to connective tissue disease (CTD) related pleural effusions: a four-year retrospective evaluation. *BMC Pulm Med*. 2019;19:161, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0919-2>.

Mónica Tello-Sánchez^{a,*},
 María Soledad Rodríguez-Duque^b, Claudia Loidi-López^c,
 Juan Martín-Arroyo^d, Miguel Ángel González-Gay^e
 y Marta Fernández-Ayala Novo^f

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^c Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mtelosc@gmail.com (M. Tello-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.013>

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

Quilotórax espontáneo secundario a dasatinib



Chylothorax Secondary to Dasatinib

Dasatinib es un potente inhibidor de la tirosina-cinasa BCR-ABL1 de segunda generación (*tyrosine kinase*, TKI) que se emplea a una dosis diaria de 100 mg, como terapia de primera línea en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase de mantenimiento, y en pacientes resistentes o intolerantes a la terapia previa^{1,2}.

Dasatinib se ha asociado con la aparición de derrame pleural (DP), producido por distintos mecanismos³. El quilotórax secundario ha sido raramente descrito en la literatura⁴⁻⁹.

Mujer de 63 años que acudió al servicio de urgencias por cuadro de dos meses de evolución, consistente en disnea de esfuerzo y en decúbito lateral izquierdo, sin fiebre, dolor torácico o síndrome constitucional. Como antecedentes, estaba diagnos-

ticada con LMC, en tratamiento con dasatinib 100 mg/día por vía oral desde hace un año. A la exploración estaba eupneica, con buen estado general, TA: 146/80 mmHg; T^a: 35.5 °C; FC: 80 latidos/min; SpO₂: 97%. La auscultación pulmonar mostraba disminución del murmullo vesicular en campo inferior izquierdo, con semiología de DP. El resto era normal. La radiografía de tórax mostró DP izquierdo en tercio inferior, con silueta cardiaca normal (fig. 1A).

El hemograma mostró 5.900 leucocitos con 54% neutrófilos, 25,4% linfocitos, 7,2% eosinófilos, hemoglobina 12,8 g/dL, volumen corpuscular medio 90,6, 24.2000 plaquetas, VSG 34 mm. La bioquímica, estudio de autoinmunidad e inmunoglobulinas fueron normales. La toracocentesis reveló líquido pleural (LP) de aspecto lechoso, con los siguientes valores: glucosa 90 mg/dL, albúmina 2,30 g/dL, LDH 152 u/L, proteínas 5,05 g/dL, colesterol 106 mg/dL, triglicéridos 334 mg/dL, CEA 1,2 ng/mL, factor reumatoide < 10 UI/mL, ANA negativos, leucocitos 1.470/mm³, hematíes

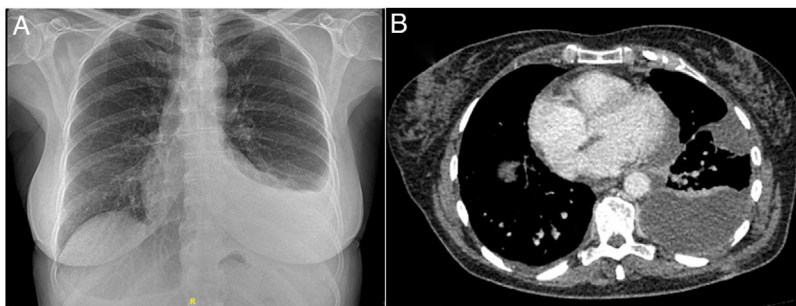


Figura 1. A) Radiografía de tórax mostrando derrame pleural izquierdo. B) Tomografía axial computarizada (ventana mediastínica) mostrando derrame pleural libre y organizado izquierdo.

3.000/mm³, mononucleares 98,8%, polinucleares 1,2%. La citología mostró citoarquitectura reactiva de predominio linfoide con algunos elementos de ontogenia mielóide sin evidencia de malignidad. El cultivo bacteriano y en Lowenstein fue negativo. La biopsia pleural reveló hiperplasia mesotelial. El ecocardiograma fue normal.

Tras suspender dasatinib, se insertó drenaje torácico, retirando 1.600 mL tras cinco días de ingreso y se citó quince días más tarde. La tomografía axial computarizada (TAC) torácica a los 10 días del alta mostró DP izquierdo organizado (fig. 1B). Una nueva toracocentesis mostró LP ambarino, con pH 7,55, glucosa 148 mg/dL, LDH 169 u/L, colesterol 120 mg/dL, triglicéridos 81 mg/dL, proteínas 5,32 g/dL, leucocitos 2.874/mm³, polinucleares 31,8%, mononucleares 68,2%, hematíes 5.000/mm³, evacuando 600 mL. La evolución fue favorable tras la administración de 60 mg de prednisona durante 15 días en pauta descendente, y cambio de dasatinib por imatinib, remitiendo el DP sin secuelas en la TAC torácica un mes más tarde.

Aunque la aparición de edemas y retención hidrosalina se ha asociado con los TKI empleados para tratar la LMC, con dasatinib se ha comunicado frecuentemente DP exudativo³ y eventualmente quilotórax⁴⁻⁹. En su producción se han sugerido mecanismos inmunes, por la presencia de exudado predominantemente linfocitario. Alternativamente, se ha propuesto que el DP (trasudado o exudado) se produciría también por un bloqueo en la función de los linfocitos T a concentraciones clínicamente relevantes, incluida su proliferación, activación y producción de citocinas, o la inhibición del receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor*, PDGFR- β) que se expresa en los pericitos que intervienen en la angio-linfangiogénesis¹⁰. Otros autores proponen que PDGF-BB y su receptor, PDGFR- β , son directamente linfangiogénicos¹¹.

Los primeros casos de DP asociado a dasatinib fueron descritos por Bergeron et al. en 2007, en una serie de 40 pacientes, de los cuales nueve desarrollaron síntomas respiratorios, con DP en siete de ellos, tipo exudado linfocitario en seis, acompañado o no de infiltrados alveolares de predominio linfocitario¹².

Se señalan como factores de riesgo la edad y la enfermedad avanzada, cardíaca, autoinmune, hipertensión preexistente, hipercolesterolemia, erupción cutánea, dosis y horario de administración y linfocitosis³⁻⁸. También se ha sugerido una correlación con el nivel mínimo en plasma, la exposición al fármaco, duración y respuesta al tratamiento, aunque no se ha confirmado.

En una población agrupada de 11 ensayos que evaluó 2.712 pacientes con LMC y leucemia linfoblástica aguda tratados con dasatinib se valoró la frecuencia, factores de riesgo y resultados asociados con el DP. El DP se desarrolló en 6-15% de pacientes en riesgo anualmente. Con un seguimiento mínimo de 5-7 años, se produjo DP relacionado con el fármaco entre el 28-33%. En el análisis multivariado, el principal factor de riesgo fue la edad. A pesar del DP, la

respuesta general a dasatinib, la supervivencia libre de progresión y supervivencia fueron similares en pacientes que desarrollaron DP y en pacientes que no lo hicieron³.

En un estudio experimental en ratas tratadas cinco semanas con dasatinib, apareció DP, observando aumento rápido y reversible de la permeabilidad paracelular de las monocapas de las células endoteliales pulmonares, produciendo un aumento del paso de macromoléculas, pérdida de cadherina endotelial (principal molécula de adhesión celular), apertura de las uniones celulares y desarrollo de fibras de estrés de actina. Estos resultados se replicaron en células umbilicales humanas y endoteliales venosas, confirmando una disminución de la resistencia endotelial. Este aumento de la permeabilidad endotelial es un mecanismo dependiente de especies reactivas de oxígeno (ROS) *in vitro* e *in vivo*¹³.

El quilotórax se define como un DP turbio con triglicéridos >110 mg/dL y con concentraciones de colesterol <200 mg/dL que le confiere su color característico¹⁴. A pesar de las múltiples etiologías de quilotórax, dasatinib es la única droga conocida asociada con este efecto adverso. El quilotórax se ha reportado, incluyendo nuestro paciente, en 14 casos^{4,15}. Nuestro caso es el primero de la literatura que muestra el cambio bioquímico del quilotórax a DP linfocitario, como expresión de mejoría de la permeabilidad, antes de su resolución, con la suspensión del tratamiento.

Aunque la interrupción del tratamiento conduce a la resolución de los síntomas, dado el beneficio terapéutico del dasatinib, se ha propuesto la reducción de dosis, en lugar de suspenderlo por completo, aunque esto aún debe ser demostrado. Transitoriamente, puede interrumpirse hasta que el drenaje torácico y las medidas de soporte logren una mejoría sintomática, seguido de la reducción de la dosis de dasatinib, aunque como en nuestro caso, también se han recomendado esteroides, pleurodesis e incluso ligadura del conducto torácico.

Bibliografía

1. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2006;354:2531-41. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055229>.
2. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or High-Dose Imatinib for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia After Failure of First-Line Imatinib: A Randomized Phase 2 Trial. *Blood*. 2007;109:5143-50. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-11-056028>.
3. Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, Snyder DS, Rea D, Shah NP, et al. Incidence, Outcomes, and Risk Factors of Pleural Effusion in Patients Receiving Dasatinib Therapy for Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia. *Haematologica*. 2019;104:93-101. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.188987>.
4. Huang YM, Wang CH, Huang JS, Yeh KY, Lai CH, Wu TH, et al. Dasatinib-related Chylothorax. *Turk J Haematol*. 2015;32:68-72. <http://dx.doi.org/10.4274/tjh.2012.0196>.
5. Ferreiro L, San-José E, Suárez-Antelo J, Valdés L. Dasatinib-induced Pleural Effusion: Chylothorax, an Option to Consider. *Ann Thorac Med*. 2016;11:289-93. <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.191871>.

6. Chua A, Cleven K, Appel D. Chylothorax and PAH After Treatment With Dasatinib: A Case Report. *Chest*. 2016;150:571A, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.660>.
7. Baloch ZQ, Abbas SA, Bhatti H, Braver Y, Ali SK. Dasatinib-induced Chylothorax in Chronic Myeloid Leukemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30:71-3, <http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2017.11929535>.
8. Al-Abcha A, Iftikhar MH, Abu Rous F, Laird-Fick H. Chylothorax: Complication Attributed to Dasatinib Use. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e231653, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-231653>.
9. Hickman K, Diaz E, Graham R, Adams R, Ngwube A. Dasatinib-induced Chylothorax in Chronic Myelogenous Leukemia in Pediatric Patient: Report of a Case and Review of Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000001619>.
10. Sie M, den Dunnen WFA, Lourens HJ, Meeuwse-de Boer TGJ, Scherpen FJG, Zomeran WW, et al. Growth-factor-driven Rescue to Receptor Tyrosine Kinase (RTK) Inhibitors Through Akt and Erk Phosphorylation in Pediatric Low Grade Astrocytoma and Ependymoma. *PLoS One*. 2015;10:e0122555, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122555>.
11. Cao R, Björndahl MA, Religa P, Clasper S, Garvin S, Galter D, et al. PDGF-BB Induces Intratumoral Lymphangiogenesis and Promotes Lymphatic Metastasis. *Cancer Cell*. 2004;6:333-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2004.08.034>.
12. Bergeron A, Réa D, Levy V, Picard C, Meignin F V., Tamburini J, et al. Lung Abnormalities After Dasatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: A Case Series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:814-8, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200705-715CR>.
13. Phan C, Jutant EM, Tu L, Thuillet R, Seferian A, Montani D, et al. Dasatinib Increases Endothelial Permeability Leading to Pleural Effusion. *Eur Respir J*. 2018;51:1701096, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01096-2017>.
14. Hillerdall G. Effusions from lymphatic disruptions. En: Light RW, Gary Lee YC, editores. *Textbook of pleural diseases*. New York: Oxford University Press; 2003.
15. Yang L, Lu N, Jing Y, Yu L. [Chylothorax Related with Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Report of 3 Cases]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016;24:1348-53, <http://dx.doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2016.05.012>.

Virginia Molina, Sandra Vañes, Carmen Castelló y Eusebi Chiner*

Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: echinervives@gmail.com (E. Chiner).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.001>

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

Modelado estadístico y matemático en la epidemia del coronavirus: algunas consideraciones para minimizar los sesgos en los resultados



Statistical and Mathematical Modeling in the Coronavirus Epidemic: Some Considerations to Minimize Biases in the Results

Estimado Director:

El nuevo coronavirus (2019-nCoV)^{1,2} ha evidenciado el elevado impacto que puede tener una epidemia a nivel global tanto desde la perspectiva sanitaria como económica y social. Ante pandemias de estas características, los gobiernos y las distintas autoridades sanitarias deben actuar rápidamente³ e impulsar políticas de actuación que tengan como propósitos: limitar la transmisión del virus, evitar el colapso del sistema sanitario, reducir la morbimortalidad asociada al virus y, todo ello, condicionado por la necesidad de priorizar recursos en un contexto donde son escasos. En este sentido, el apoyo a la toma de decisiones mediante el uso de modelos matemáticos puede ser un punto clave. Explicar y predecir la velocidad y la forma de propagación del virus, apoyar la planificación sanitaria, identificar y estratificar el riesgo de los pacientes, así como establecer su pronóstico a partir de los registros electrónicos son algunas de las aplicaciones potenciales de estas herramientas.

Un aspecto crucial a tener en cuenta en la modelización matemática es que, en la mayoría de las ocasiones, los datos recogidos son de naturaleza observacional. Esto puede conllevar sesgos importantes en los resultados obtenidos con la aplicación sistemática de las técnicas estadísticas clásicas⁴. Otro aspecto importante es la presencia de información incompleta⁵, como datos censurados y perdidos. En muchos pacientes no se realizan test diagnósticos y se desconoce si están contagiados o no. Además, el tiempo de recuperación o de muerte todavía no ha ocurrido a lo largo del estudio. Adicionalmente, los pacientes sin síntomas o con una sintomatología leve son los que menos probabilidades tienen de visitar a un médico o incluso de hacerse la prueba diagnóstica. De nuevo, obviar el mecanismo de datos faltantes o censurados puede incurrir en importantes sesgos en las conclusiones alcanzadas⁵.

Desde el punto de vista estadístico, el diseño del estudio puede ser más importante que la cantidad de datos recogidos. Sin embargo, en una emergencia sanitaria, los gobiernos pueden verse desbordados y únicamente registran la información de los casos

graves. Para conocer el alcance real de la pandemia es necesario realizar muestreos aleatorios entre la población. Una clara excepción en esta crisis del 2019-nCoV es el caso de Corea del Sur y Singapur, donde sí se realizaron test de forma sistemática en toda la población, lo que permitió aislar más rápidamente el foco de contagio y, de este modo, los efectos del virus se diluyeron de forma más rápida que en otros países.

Desde el punto de vista epidemiológico, es importante resaltar la necesidad de buscar variables que indiquen el riesgo y el pronóstico de los pacientes. El indicador más popular seguramente sea el riesgo de fatalidad, que mide la probabilidad de que un paciente fallezca si padece la enfermedad. Su estimación precisa no es sencilla, y tal como se indicó anteriormente, dada la naturaleza observacional de los datos registrados, la presencia de sesgos es algo habitual. Siguiendo a Lipsitch et al.⁶, los sesgos ocurren por un retraso en el registro de la información o porque de forma preferencial los pacientes con mayor riesgo están más representados en la base de datos. En los análisis, la estratificación de los pacientes en distintos grupos con base en su gravedad y pronóstico es una solución potencial para limitar este problema. Además, es recomendable usar técnicas específicas de inferencia causal o de datos incompletos, como el Propensity Score o las aproximaciones doblemente consistentes⁷. De este modo, se puede mejorar la inferencia estadística que se realiza sobre los pacientes pertenecientes a cada estrato.

Las grandes discrepancias encontradas en el 2019-nCoV sobre la proporción de pacientes sintomáticos y el riesgo de fatalidad indican la necesidad de adoptar estos enfoques. El porcentaje de pacientes asintomáticos reportado el día 5 de marzo por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades fue del 80%⁸. Sin embargo, en un estudio realizado con pacientes del crucero Diamond Princess esta cifra se reduce al 20%⁹. En este último caso, la muestra analizada está compuesta por pacientes de avanzada edad en mayor proporción, lo cual incrementa la probabilidad de presentar síntomas y dificulta la extrapolación de las conclusiones alcanzadas a nivel poblacional. Igualmente, en la tasa de fatalidad hay importantes oscilaciones (las variaciones van del 0,4-15%¹⁰) y en parte están motivadas por los problemas mencionados. Caracterizar estas variables con precisión, con base en los perfiles epidemiológicos de la población, se convierte en un problema fundamental para conocer los mecanismos de transmisión del virus¹¹ y predecir las demandas asistenciales futuras.