

de SEPAR son mujeres y solo el 21% de las personas en CE son mujeres. La pertenencia a CE por áreas coincide con el mayor número de miembros, ya que es el área de EPOC la que tiene mayor número de socios, seguida muy de cerca del área de Asma³.

Existen estudios que han analizado las características socioeconómicas de los miembros de los CE de revistas científicas pertenecientes a distintas áreas de conocimiento. Por un lado, se ha observado una tendencia creciente en el número de mujeres que pertenecen a los CE en las últimas décadas, sin embargo, el número de hombres continúa siendo muy superior^{4,6-10}. Por otro, se ha observado una falta de representación internacional en los CE. Los miembros de CE provenientes de países desarrollados se encuentran muy representados en comparación con aquellos miembros que provienen de países con ingresos medios-bajos^{11,12}. Aun así, los estudios sobre este tema son tremendamente escasos.

Debe también tenerse en cuenta el número de miembros de algunos de estos CE. Algunas revistas exclusivamente online tienen CE de entre 200 y 300 personas, lo que puede dar una visión engañosa de la presencia de personas de SEPAR estos CE.

Este estudio tiene una serie de limitaciones importantes. La primera de ellas es que solo se han considerado revistas de «Respiratory System», con lo que la imagen está sesgada, ya que hay muchos socios de SEPAR que pueden pertenecer a CE de revistas de otras áreas de conocimiento, como enfermedades infecciosas, circulación pulmonar, medicina interna, salud pública o cirugía y trasplante, y que, por tanto, no se han contabilizado en este estudio. Puede ser discutible el hecho de haber excluido de los cálculos la presencia en el CE de ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA. Sin embargo, pensamos que su inclusión hubiese «inflado» favorablemente los resultados.

Cabe hacer la reflexión de si estos datos son buenos o malos, o cuáles pueden ser las razones de esta presencia discreta. En cierto modo, es algo contradictorio que la Neumología española tenga una revista de primer cuartil, como es ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA, que refleja la importancia de la investigación que se hace en nuestro país y que, en cambio, haya tan poca presencia en los CE de «Respiratory System». Una explicación alternativa a esta baja presencia puede ser el hecho de que en la gran mayoría de los casos la pertenencia a CE no es remunerada y tiene poco peso en baremos curriculares de oposiciones. Es un trabajo que consume mucho tiempo y podría ocurrir que muchos socios puedan haber declinado su pertenencia a un CE por esta razón, tras haber sido invitados por sus méritos científicos.

Somos de la opinión de que habría que repetir este estudio dentro de algún tiempo para ver si se produce algún cambio en el peso de los socios de SEPAR en estos CE. Además de un mérito académico e investigador para los miembros de estos CE, reflejan en su conjunto el reconocimiento y el prestigio que se otorga en el extranjero a una disciplina médica.

Bibliografía

1. Archivos de Bronconeumología [Internet] [consultado 4 Jun 2020]. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/>.
2. Clarivate Analytics. Journal Citation Reports. [Internet] [consultado 4 Jun 2020]. Disponible en: <https://jcr.clarivate.com/>
3. Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR). Socios SEPAR en cifras. [Internet] [consultado 4 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/344>
4. Rohling ML, Ready RE, Dhanani LY, Suhr JA. Shift happens: The gender composition in clinical neuropsychology over five decades. *Clin Neuropsychol*. 2020;1–23.
5. Sarna KV, Griffin T, Tarlov E, Gerber BS, Gabay MP, Suda KJ. Trends in gender composition on editorial boards in leading medicine, nursing, and pharmacy journals. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2020;60:565–70.
6. Litvack JR, Wick EH, Whipple ME. Trends in female leadership at high-profile otolaryngology journals, 1997–2017. *The Laryngoscope*. 2019;129:2031–5.
7. Chen K, Ha G, Schultz BD, Zhang B, Smith ML, Bradley JP, et al. Is there gender inequality in plastic surgery? Evaluation of society leadership and composition of editorial boards. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145:433e–7e.
8. Piper CL, Scheel JR, Lee CI, Forman HP. Representation of women on Radiology Journal Editorial Boards: A 40-year analysis. *Acad Radiol*. 2018;25:1640–5.
9. Lobl M, Grinnell M, Higgins S, Yost K, Grimes P, Wysong A. Representation of women as editors in dermatology journals: A comprehensive review. *Int J Womens Dermatol*. 2020;6:20–4.
10. Olive JK, Preventza OA, Blackmon SH, Antonoff MB. Representation of women in The Society of Thoracic Surgeons authorship and leadership positions. *Ann Thorac Surg*. 2020;109:1598–604.
11. Tutarel O. Composition of the editorial boards of leading medical education journals. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4:3.
12. Xu B, Meng H, Qin S, Liu Y, Li Z, Cao J, et al. How international are the editorial boards of leading spine journals? A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14304.

Cristina Candal-Pedreira^a, Alberto Fernández-Villar^b, José Luis López-Campos^c y Alberto Ruano-Ravina^{a,d,*}

^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Grupo NeumoVigo I+i, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^c Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Sevilla, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología and Salud Pública/CIBERESP), Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.018>

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

Neutropenia secundaria al tratamiento de la tuberculosis



Neutropenia Secondary to Tuberculosis Treatment

Estimado Director:

Presentamos el caso de un hombre dominicano de 43 años, sin antecedentes patológicos ni tratamiento habitual, que ingresó por fiebre vespertina de un mes, lumbalgia con irradiación a miembros inferiores y síndrome constitucional. La tomografía computarizada mostró adenopatías laterocervicales izquierdas, nódulos

centrolobulillares en lóbulo pulmonar medio y colecciones en la musculatura psoas-iliaca izquierda hasta la obturadora y adductora, además de espondilodiscitis L1-L2. La resonancia nuclear magnética descubrió colecciones intravertebrales en L1 y L2 y otra perivertebral.

Se realizó punción ecoguiada del absceso del psoas. Se remitió muestra a Microbiología para cultivo y tinción de auramina: se observó en la baciloscopia 1-9 bacilos ácido-alcohol resistente por 10 campos a 250 aumentos. La PCR para *Mycobacterium tuberculosis* resultó positiva, sin detectarse resistencia a rifampicina mediante GeneXpert MTB/RIF. Posteriormente se realizó drenaje quirúrgico

del absceso de la musculatura adductora. La serología de VIH fue negativa.

Se inició tratamiento con isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z), mateniéndose 3 meses con base en la extensa afectación y la existencia de colecciones intra- y perivertebrales no drenadas. En el cultivo del absceso creció *Mycobacterium tuberculosis* sensible a H-R-E-Z y estreptomina. Presentó buena tolerancia al tratamiento, con función hepática y hemograma normales.

Al final del tercer mes se suspendieron E-Z y se continuó con H-R. Al quinto mes de tratamiento, el paciente presentó progresivamente neutropenia hasta 500 neutrófilos/ μL (2.780 leucocitos/ μL) ya en el sexto mes. Además, presentó una reacción adversa grave (disnea súbita) a factor estimulante de colonias granulocíticas. Inicialmente, se sospechó neutropenia secundaria a R, por lo que se retiró este fármaco y, para no dejar solo la H, se le asociaron E y moxifloxacino (Mfx). La neutropenia empeoró y una semana después bajó a 370 neutrófilos/ μL . Se suspendió todo el tratamiento y se realizó un aspirado de médula ósea con el que se descartó neutropenia de origen central. La PCR para *Mycobacterium tuberculosis* en médula fue negativa.

La neutropenia desapareció una semana tras la suspensión completa del tratamiento. Se reinició únicamente R por ser el fármaco más determinante en el tratamiento de la tuberculosis¹ y porque la neutropenia había empeorado con H-E-Mfx. Era necesario saber si R estaba también implicada en la neutropenia y se pautó en dosis crecientes hasta llegar a la dosis ideal en una semana. A las 2 semanas de su reintroducción presentó de nuevo disminución progresiva de los neutrófilos, hasta 570/ μL , por lo que se retiró definitivamente R.

Tres semanas después, y una vez normalizado el hemograma, se reintrodujo H. No hubo incidencias en el hemograma y se asoció E-Mfx. Con la combinación de estos 3 fármacos se mantuvo los 4 meses siguientes, con cifras de neutrófilos sobre 800/ μL , lo que permitió alcanzar 12 meses de tratamiento en total. En todo momento la neutropenia fue asintomática y se mantuvo afebril, se logró la desaparición de las colecciones en la RNM y la resolución de la neutropenia tras finalizar el tratamiento. Dada la buena evolución clínica y radiológica, que se drenaron la mayor parte de las colecciones, que cumplió prácticamente 6 meses de tratamiento con R y la persistencia de la neutropenia, se decidió no prolongar el tratamiento hasta los 18 meses, como está recomendado en intolerantes² a la R.

El tratamiento de la tuberculosis requiere de asociaciones de 3-4 fármacos durante largos periodos de tiempo (de 6 a 9 meses es el recomendado en el caso de afectación vertebral)². La utilización de varios fármacos aumenta las posibilidades de reacciones adversas. En el caso del esquema habitual de H-R-Z-E, la hepatotoxicidad es el efecto adverso más frecuente, pero existen otros menos comunes pero graves, como son los hematológicos y, en este caso en concreto, la neutropenia³.

La incidencia de leucocitopenia observada en trabajos clásicos con regímenes de H-R se sitúa entre 2 y 10%^{4,5}, que es inferior al 1% en el caso concreto de la neutropenia⁴. De hecho, desde que en 1952 Ferguson describió por primera vez la asociación entre la H y neutropenia durante el tratamiento de un paciente con tuberculosis⁶, se han reportado casos aislados⁷.

De entre los fármacos de primera línea, H podría ser la que con más frecuencia se relacionaría con neutropenia⁸, pero también se ha descrito con R⁹ y E¹⁰. De entre los de segunda línea, el más frecuente es linezolid³.

Cabe destacar que el inicio de la neutropenia en este paciente fue tardío, lo que justifica las recomendaciones de las guías SEPAR 2010 de realizar hemogramas tanto al principio del tratamiento como en los meses 2, 4 y 6¹¹. El hecho de que ocurra después de un tiempo

prolongado de exposición indica un mecanismo inmune más que un daño directo a la médula ósea¹².

En la literatura se han descrito diferentes evoluciones, que obligaron en algún caso a modificar el esquema terapéutico, mientras que en otros se estabilizaron en cifras seguras, que permitieron completar el tratamiento. De hecho, en el estudio de Lee et al., de 825 pacientes sin antecedentes hematológicos que iniciaron tratamiento de primera línea frente a la tuberculosis, 185 desarrollaron leucocitopenia y en 109 de ellos se mantuvo el tratamiento: la neutropenia se resolvió durante el tratamiento en el 30% y en el resto se normalizó tras finalizarlo¹³. Como alternativa se ha propuesto el empleo de factores estimulantes de colonias para inducir la producción medular de neutrófilos¹⁴.

En nuestro paciente la neutropenia reapareció claramente tras la reintroducción aislada de R y en ausencia de otros fármacos, por lo que puede definirse su asociación con la neutropenia como «cierta» según la clasificación de causalidad de la OMS¹⁵. No obstante, la cifra de neutrófilos no llegó a normalizarse completamente hasta que concluyó el tratamiento antituberculoso que incluía H, por lo que es razonable pensar en la contribución de ambos fármacos en su etiología.

En definitiva, pretendemos advertir sobre la toxicidad hematológica que puede aparecer con el tratamiento para la tuberculosis (especialmente con H y R) y aportar nuestra experiencia particular sobre su evolución y manejo, por si pudiera ser de ayuda al resto de la comunidad científica.

Bibliografía

1. Caminero JA, Scardigli A. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887–93, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00432-2015>.
2. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:853–67.
3. Caminero JA, Lasserra P, Piubello A, Singla R. Adverse anti-tuberculosis drug events and their management. En: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editores. *Tuberculosis [ERS monograph]*. Sheffield: European Respiratory Society. 2018. p. 205–27.
4. Nagayama N, Shishido Y, Masuda K, Baba M, Tamura A, Nagai H, et al. Leukopenia due to an antituberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid. *Kekkaku*. 2004;79:341–8.
5. Lin F, Wu M, Tu W, Pan H, Zheng J. A cross-sectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients: Prevalence, risk factors and impact of anti-tuberculosis treatment. *J Thorac Dis*. 2015;7:2234–42.
6. Ferguson A. Agranulocytosis during isoniazid therapy. *Lancet*. 1952;2:1179–81.
7. Bidarimath BC, Somani R, Umeshchandra CH, Sajid M. Agranulocytosis induced by anti-tubercular drugs, isoniazid (INH) and rifampicin (R) – A rare case report. *Int J Pharm Res*. 2016;6:84–5, <http://dx.doi.org/10.7439/ijpr.v6i2.2908>.
8. Mehrotra TN, Gupta SK. Agranulocytosis following isoniazid. Report of a case. *Indian J Med Sci*. 1973;27:392–3.
9. Sugiyama M. A case of agranulocytosis caused by rifampicin during treatment of tuberculous lymphadenitis in a chronic renal failure patient. *Kekkaku*. 2012;87:719–25.
10. Moon KM, Han SM, Chung SH, Kim JR, Kim JY, Jung SY, et al. Agranulocytosis induced by ethambutol in a patient with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seúl)*. 2015;78:125–7.
11. Gonzalez-Martin J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:255–74.
12. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:15–21.
13. Lee SW, Lee SM, Yoo C-G, Kim YW, Han SK, Shim YS, et al. Leukopenia during treatment with first-line anti-tuberculosis medication. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2005;72:660–1.
14. Cormican LJ, Schey S, Milburn HJ. G-CSF enables completion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia. *Eur Respir J*. 2004;23:649–50, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00053804>.
15. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment [consultado 21 Jul 2020] Disponible en: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.

Ignacio Pérez Catalán^{a,*}, Celia Roig Martí^a,
Jorge Andrés Soler^a, Sergio Fabra Juana^a,
Bárbara Gomila Sard^b, Jorge Usó Blasco^a y José Antonio Caminero^c

^a Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón,
Castellón de la Plana, España

^b Microbiología Clínica, Hospital General Universitario de Castellón,
Castellón de la Plana, España

^c Unidad de Tuberculosis y Otras Micobacteriosis, Servicio
de Neumología, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín,
Las Palmas, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nachocs13@gmail.com (I. Pérez Catalán).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.021>

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

Combined Diaphragm and Limb Muscle Atrophy Is Associated With Increased Mortality in Mechanically Ventilated Patients: A Pilot Study



**La combinación de atrofia del diafragma y atrofia de los
músculos de las extremidades se asocia a un aumento de la
mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica: un
estudio piloto**

Dear Editor,

Patients admitted to the intensive care unit (ICU) are at high risk of developing peripheral and respiratory muscle compromise.^{1–3} ICU-acquired limb muscle weakness (ICUAW) and ventilator-induced diaphragm dysfunction (VIDD) are the hallmarks of myopathy affecting critically ill patients. The presence of either ICUAW or VIDD is associated with poorer outcomes, including prolonged mechanical ventilation, ICU stay and mortality.^{1,2,4–8} Muscle wasting plays a central role in the development of skeletal muscle weakness. Limb and respiratory muscle atrophy occurs rapidly in critically ill patients.^{9,10} Few studies have analyzed the development of ICUAW and VIDD in the same subjects, and reports describing the evolutionary pattern of muscle wasting affecting both peripheral and respiratory muscles in critically ill patients are scarce.^{2,11–15} Dres et al. demonstrated that limb muscle and severe diaphragm weakness have a cumulative negative impact on patients' outcome.¹² Whether peripheral muscle and diaphragm atrophy also have a cumulative impact is unknown.

The aim of this pilot study was to describe the evolutionary pattern of limb muscle and diaphragm thickness in critically ill patients requiring mechanical ventilation, and to determine whether the combination of limb and diaphragmatic atrophy has a cumulative impact on patients' outcome.

Thirty-two adult patients admitted to ICU and requiring invasive mechanical ventilation were included. Diaphragm, mid-upper arm, mid-forearm and mid-thigh muscle thickness were measured by ultrasound on admission and repeated on days three and seven (Supplementary Fig. 1). Diaphragmatic atrophy was defined as a decrease in diaphragm thickness $\geq 5\%$ from baseline. Limb muscle atrophy was considered when any of the peripheral muscles had a decrease in thickness $\geq 5\%$ from baseline. Subjects associating diaphragmatic and limb muscle atrophy were considered to present combined muscle atrophy.

Categorical variables were reported as absolute numbers (percentage) and compared using Chi-square test or Fisher exact test. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation if normally distributed, or median (25th, 75th percentile) if not. Student *t* test was used to compare initial muscle thickness between groups. Mann-Whitney *U* test was performed to compare muscle thickness change from baseline between atrophy and no-atrophy groups at each time point. The Spearman correlation was used to analyze bivariate correlations. A *P* value < 0.05 was considered sta-

tistically significant. A more detailed description of the methods is provided in the Supplementary material.

Patients' characteristics are summarized in Supplementary Table 1. Median time on mechanical ventilation was 11 (5, 13) days and ICU mortality was 25%. During the first week, patients were mostly ventilated in assisted/controlled modes. All 24 patients that survived after ICU admission were weaned from mechanical ventilation (20 extubated, 4 tracheostomized after the first week) and discharged alive from the hospital. Mean baseline diaphragm thickness on admission was 1.7 ± 0.5 mm. This measurement was slightly higher in men versus women (1.9 ± 0.4 mm vs. 1.5 ± 0.6 mm, $P = 0.066$), but not statistically significant. Diaphragm thickness evolution was explored in 29 subjects. Twenty (69%) subjects developed diaphragm atrophy during the first week after ICU admission. In this group of subjects, diaphragm thickness change from baseline was -10.3% (-17.8% , 0.0%) on day 3 and -15.8% (-30.7% , -5.5%) on day 7 ($P = 0.010$ and $P = 0.003$ compared with subjects without diaphragm atrophy, respectively; Fig. 1A).

Mean arm, forearm and thigh baseline muscle thickness were 2.49 ± 0.62 cm, 3.24 ± 0.53 cm and 3.01 ± 0.54 cm, respectively. Overall, men presented higher peripheral muscle thickness than women on admission (arm: 2.60 ± 0.68 cm vs. 2.20 ± 0.33 cm, $P = 0.033$; forearm: 3.34 ± 0.55 cm vs. 2.97 ± 0.38 cm, $P = 0.079$; thigh: 3.19 ± 0.45 cm vs. 2.56 ± 0.51 cm, $P = 0.002$). Evolution of arm muscle thickness was explored in 31 subjects, 12 (38.7%) of whom developed atrophy. Evolution of forearm and thigh muscle thickness could be measured in 29 subjects. Forearm atrophy was observed in 11 (37.9%) subjects, while 10 (34.5%) subjects acquired quadriceps atrophy. The change in limb muscles thickness was significantly different among patients with or without atrophy (Fig. 1B–D). When considering the evolution of all three peripheral sites, 19 (61.3%) patients developed limb muscle atrophy affecting at least one of the explored muscles.

Thirteen (44.8%) subjects presented an association of diaphragmatic and limb muscle atrophy (Fig. 1E). The combination of respiratory and limb muscle atrophy was the most common profile (44.8%), as compared to patients presenting only diaphragmatic atrophy (20.7%), only peripheral muscle atrophy (13.8%) or no atrophy at all (20.7%). No significant correlation was found between the maximum decrease in diaphragm and limb muscle thickness ($r_s = 0.336$, $P = 0.075$).

Demographic, clinical or therapeutic characteristics and baseline muscle thickness were similar among patients who developed atrophy and those who did not (Supplementary Tables 2–4 and Supplementary Fig. 2).

Baseline thickness of all the explored muscles was also similar between survivors and non-survivors (Supplementary Fig. 3). Duration of mechanical ventilation, ICU and hospital length of stay was not significantly different between subjects with or without diaphragmatic, limb or combined muscle atrophy (Supplementary Tables 2–4). Although there was a trend towards increased mortality in subjects who developed diaphragm atrophy and those who