



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

IL8-muscle SOD ( $r=0.69$ ;  $P=.01$ ); plasma endothelin-muscle CAT ( $r=0.61$ ;  $P=.03$ ); plasma ICAM-muscle IL8 ( $r=0.71$ ;  $P=.009$ ) and plasma ICAM-muscle CAT ( $r=0.80$ ;  $P=.002$ ).

In COPD group there was an increase in muscle expression of VCAM-1 compared to OSA, and a decreased in SOD compared with the other two groups.

The three groups of hypoxemic patients show an overexpression of hypoxia-sensitive transcription factors, primarily HIF-1 $\alpha$ , compared to control subjects. In OSA there was an increase in plasma levels of NF- $\kappa$ B1 compared to COPD group. In situations of CIH, overexpression of NF- $\kappa$ B1 in plasma has been demonstrated in a cell culture model<sup>6</sup> with a selective activation of inflammatory pathways, unlike CCH hypoxia of patients with COPD and overlap, where the activation of adaptive pathways predominates. Oxidative stress driven by CIH may initiate systemic inflammation in OSA,<sup>7</sup> which inflammatory response in turn promoting the development of cardiovascular morbidities.<sup>8,9</sup> We have found a decrease in the plasma of SOD in OSA patients. In situations with a chronically oxidative stress due to overexpression of NF- $\kappa$ B1, there may be a decrease in SOD by a saturation of the antioxidant systems.

We found no differences between the three patient groups in the expression of transcription factors in peripheral musculature. However, in COPD there is a higher level of VCAM and lower SOD than in OSA, reflecting a more intense inflammatory state at the muscle, besides a lower ability to nullify the deleterious effect of free radicals. These findings match with the findings of other authors<sup>10</sup> and agree with that muscle dysfunction in COPD is clinically important. In patients with CCH, inflammatory and oxidative processes in plasma and in muscle fiber seem to be independent. In OSA, there is a correlation between the levels of the NF- $\kappa$ B in plasma and in muscle fiber, as well as between parameters of inflammatory and antioxidant status in plasma and peripheral muscle, suggesting that inflammation and oxidative stress at the systemic levels and in the muscle are interrelated processes.

In summary, the three groups of hypoxemic patients show an overexpression of hypoxia-sensitive transcription factors, with a higher expression of NF- $\kappa$ B in OSA. In plasma, an increase in oxidative stress is evident in the three groups, but the deficit in antioxidant substances is greater in OSA, which may be due to the overexpression of NF- $\kappa$ B. At peripheral muscle, there were no differences in inflammatory parameters, unlike the response to oxidative stress, with an increase in the production of free radicals and a decrease in antioxidant substances in COPD patients versus OSA patients. Inflammation and oxidative stress in plasma and muscle in COPD and COPD-OSA seem to be independent phenomena. In OSA, inflammatory and oxidative stress levels in muscle fiber are related to systemic levels.

## Funding Source

Grants for projects of the Association of Pulmonologists of the South. Neumosur. Project: Expression of transcription factors sen-

sitive to hypoxia, inflammatory response and oxidative stress at the systemic and muscular level in three clinical models of hypoxemia.

Research grants 2012 SEPAR. Code: 051|2012. Expression of transcription factors sensitive to hypoxia, the inflammatory response, oxidative stress and peripheral muscle involvement in three clinical models of hypoxemia.

## Conflicts of Interest

None declared.

## References

1. Narewski ER, Blackford AL, Lammi MR, Fuhlbrigge AL, Soler X, Albert R, et al. Clinical differences in COPD patients with variable patterns of hypoxemia. *Chron Obstr Pulm Dis.* 2018;5:167–76.
2. Destors M, Tamisier R, Galerneau LM, Levy P, Pepin JL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome and its cardiometabolic consequences. *Presse Med.* 2017;46:395–403.
3. González-Mangado N, Ejea-Santaolalla C, Chiner-Vives E, Mediano O. Apnea obstructiva del sueño. Guía Separ de las terapias respiratorias domiciliarias, 2020. *Open Respir Arch.* 2020;2:46–66.
4. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev.* 2013;22:365–75.
5. Cruthirds CL, van der Meija BS, Wierchowaska-McNew A, Deutz NEP, Engelen MPKJ. Presence or absence of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease is associated with distinct phenotypes. *Arch Bronconeumol.* 2020;27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.034>. S0300-2896(20)30021-1.
6. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2005;112:2660–7.
7. Bironneau V, Tamisier R, Trzepizur W, Andriantsitohaina R, Berger M, Goupil F, et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020;52:101309.
8. Poredos P, Jezovnik MK. The role of inflammatory biomarkers in the detection and therapy of atherosclerotic disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14:534–46.
9. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci.* 2019;20:459.
10. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012;92:967–1003.

Maria Isabel Asensio-Cruz<sup>a,b</sup>, Carmen Calero-Acuña<sup>a,b</sup>, Elena Arellano-Orden<sup>a,b</sup>, Verónica Sánchez-López<sup>a,b</sup>, Candelaria Caballero-Eraso<sup>a,b,\*</sup>, Pilar Cejudo<sup>a,b</sup>, Jose Luis Lopez-Villalobos<sup>a</sup>, Jose Luis Lopez-Campos<sup>a,b</sup>, Francisco Ortega-Ruiz<sup>a,b</sup>, Angeles Sánchez-Armengol<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Spain

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

\* Corresponding author.

E-mail address: [ccaballero-ibis@us.es](mailto:ccaballero-ibis@us.es) (C. Caballero-Eraso).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.11.011>

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

## ¿Es útil una aplicación móvil para los pacientes con asma moderada-grave?



## Is a Mobile Application Useful for Patients with Moderate-Severe Asthma?

Estimado Director:

En España, hasta un 3,9% de los asmáticos graves no están controlados<sup>1-3</sup>, en parte debido al mal seguimiento de los planes

de automanejo o a la baja adherencia al tratamiento (50-67%)<sup>4,5</sup>, conllevando mayores costes<sup>6</sup>.

La telemedicina se ha postulado como herramienta potencialmente útil en el manejo del asma<sup>7,8</sup>, si bien puede presentar dificultades que pueden influir en su utilidad en la práctica clínica diaria. La pandemia actual por COVID-19 ha puesto de manifiesto la necesidad de telemonitorización de pacientes que, dada la situación, no podían acudir a consultas presenciales. Esta ofrece comodidad, evita desplazamientos, aumenta la eficiencia del sistema sanitario y en determi-

nadas situaciones es la única solución para atender a los pacientes<sup>9–11</sup>.

El objetivo fue valorar el grado de aceptación y uso de la app diseñada para el seguimiento de pacientes asmáticos en grado moderado-grave no controlados.

En 2015 diseñamos una app junto con el Departamento de Informática de la Universidad Pública de Navarra con 2 perfiles de uso. El del paciente, que da acceso a 3 plantillas:

- **Control:** registro diario por parte del paciente mediante 4 preguntas dicotómicas sobre síntomas, máximo valor de peak-flow de ese día, último valor registrado del Asthma Control Test (ACT) y 2 preguntas dicotómicas sobre la toma de tratamiento y la necesidad de medicación de rescate.
- **ACT:** cumplimentación mensual. Recoge las 5 preguntas del ACT.
- **Sincronización:** plantilla adicional y complementaria para poder actualizar datos y refrescar nueva información. A utilizar únicamente cuando hay problemas de conexión.

Y el del médico, añadiendo otras 2:

- **Diagnóstico:** se registra en la inclusión la severidad, el control, la espirometría, el peak-flow máximo personal, las comorbilidades y distintos cuestionarios:
- **ACT:** cuestionario autoadministrado para conocer el grado de control del asma. Consta de 5 preguntas estratificadas de 0 a 5 puntos, considerando mal control una puntuación  $\leq 19$  puntos.
- **Ansiedad y depresión:** Hospital Anxiety and Depression Scale. Cuestionario autoadministrado de 14 ítems con subescalas de 7 ítems cada una (ansiedad en las preguntas impares y depresión en las pares). El rango de puntuación en cada subescala es de 0-21. A mayor puntuación, mayor ansiedad y depresión. Para ambas subescalas, las puntuaciones superiores a 10 indicarían «caso», y las mayores de 7 se considerarían «caso probable».
- **Grado de disnea funcional o hiperventilación (cuestionario de Nijmegen):** cuestionario autoadministrado que consta de 16 ítems con una frecuencia graduada entre 0 y 4. Una puntuación  $\geq 23$  se considera diagnóstica de síndrome de hiperventilación.
- **Adherencia al tratamiento del asma:** Test de Adherencia al Tratamiento. Evalúa el grado de adherencia al tratamiento e identifica patrones de mala adherencia (errático, deliberado e inconsciente). Se puede obtener un total de 54 puntos; se considera mala adherencia una puntuación  $\leq 45$  puntos.
- **Calidad de vida relacionada con la salud:** cuestionario de calidad de vida para el paciente con asma, versión reducida (Mini Asthma Quality of Life Questionnaire) y EuroQol-5D. En el primero, una modificación media de 0,5 en la puntuación obtenida en cada pregunta, cada dimensión o en la totalidad del cuestionario equivale al «cambio clínico mínimamente importante». Diferencias de aproximadamente 1,0 representan un cambio moderado y diferencias  $> 1,5$  representan cambios grandes
- **Incidencia:** registro de agudizaciones y necesidad de tratamiento adicional cada 3 meses.

Diariamente, la app genera automáticamente un nivel de control clasificado por colores (verde, amarillo y rojo), ofreciendo instrucciones personalizadas para el ajuste del tratamiento (según el criterio del médico). En caso de control inadecuado (colores amarillo y rojo) se genera, también automáticamente, una alerta al médico, quien puede responder de forma inmediata a través de la app.

Entre diciembre de 2015 y diciembre de 2017, ambos inclusive, incluimos a 34 pacientes ambulatorios valorados sucesivamente,

**Tabla 1**

Comparativa de variables entre grupos en función de su adherencia a la app

	Adherencia < 65%(n=9)	Adherencia $\geq$ 65%(n=21)	p
Edad	48,1 $\pm$ 4,9	57,8 $\pm$ 8,4	0,001
Sexo			
Mujer	7	14	0,2
Hombre	1	7	
IMC	29,6 $\pm$ 9,4	30,9 $\pm$ 7,5	0,4
ACT	14,5 $\pm$ 4,3	17,3 $\pm$ 5,5	0,2
TAI	48 $\pm$ 2,6	48 $\pm$ 3,2	0,1
Nijmegen	29,1 $\pm$ 11,7	16,7 $\pm$ 6,9	0,001
Mini-AQLQ	4,1 $\pm$ 1,2	4,9 $\pm$ 1,2	0,1
HAD pares	7,1 $\pm$ 4,8	4,5 $\pm$ 3,2	0,2
HAD impares	11,8 $\pm$ 4	7,1 $\pm$ 2,9	0,002
Satisfacción 3 meses	24,6 $\pm$ 3,7	25,9 $\pm$ 2,5	0,4
Satisfacción 12 meses	25,4 $\pm$ 4,6	27,2 $\pm$ 2,3	0,4
ERGE	5 (55,6)	10 (47,6)	0,1
Rinitis	7 (78)	13 (62)	0,7

ACT: Asthma Control Test; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; IMC: índice de masa corporal; Mini-AQLQ: Mini Asthma Quality of Life Questionnaire; TAI: Test de Adherencia a Inhaladores. Los datos están expresados como media  $\pm$  desviación estándar o n (%).

con una edad entre los 18 y los 75 años y con diagnóstico probado de asma moderada o grave (según criterios GINA-GEMA)<sup>1,2</sup> no controlados, definido como: ACT menor o igual a 19 en 2 evaluaciones realizadas en un periodo de 6 meses y/o 2 o más agudizaciones durante el año previo con requerimiento de corticosteroides sistémicos. Este proyecto contó con la aprobación del CEIC hospitalario. Los criterios de exclusión fueron la no disponibilidad de smartphone, un diagnóstico principal distinto a asma y/o existencia de enfermedad mental incapacitante. Del total de preseleccionados, únicamente el 5,7% de los pacientes fueron excluidos por no tener smartphone. El 73% eran mujeres, con una edad media de 54,9 años y un ACT medio basal de 16,5 puntos. No se evaluó específicamente el nivel socioeconómico de los pacientes, pero sí se tuvo en cuenta la calidad de vivir o no en medio rural a la hora de evaluar posibles problemas de conectividad con la app o a la red, sin encontrar diferencias significativas.

Treinta pacientes (91%) finalizaron el periodo de seguimiento de un año natural. Realizaban visitas presenciales en la Unidad de Asma Grave cada 3 meses y tenían acceso al hospital de día. Las 4 pérdidas correspondieron a pacientes que no acudieron a las visitas presenciales de forma reiterada. Para el análisis no se han excluido los pacientes con una baja adherencia al uso de la app.

Medimos el grado de satisfacción mediante un cuestionario específicamente diseñado para ello, que consta de un total de 6 preguntas, estratificadas desde un punto, «muy en desacuerdo», hasta 5 puntos, «muy de acuerdo». La media fue de 25,7 puntos sobre 30 posibles a los 3 meses, estando casi un punto por encima (26,5) al finalizar el periodo de seguimiento. La puntuación más baja es la referente a la conectividad de la app/red (4,07 vs. 3,9 puntos en 12 meses).

Para evaluar el uso de la app, se realizó un recuento global de las entradas de cada paciente y se calculó el porcentaje respecto a su teórico anual (365 entradas). Teniendo en cuenta estudios existentes<sup>7,12–14</sup>, se consideró buena adherencia la utilización igual o superior al 65%, siendo la media global del 70%, y se mantuvo en el tiempo (76% a los 3 meses y 68% a los 6, 9 y 12 meses).

Hemos encontrado relación entre la adherencia (< 65% y  $\geq$  65%) y la edad, el cuestionario de Nijmegen y el perfil de ansiedad del Hospital Anxiety and Depression Scale (tabla 1).

Se generaron 805 alarmas por mal control de la enfermedad, siendo un 87% subsanadas automáticamente desde la propia app. En el 13% fue necesaria la intervención médica a distancia.

Queremos destacar que, aunque no sea objeto de estudio en este trabajo, se han comparado los datos de visitas al médico de Atención Primaria, visitas a Urgencias, ingresos hospitalarios y en UCI,

agudizaciones y necesidad de medicación de rescate durante el año previo y el año de estudio. Así mismo, hemos recogido datos para la realización de un estudio de coste económico, tanto costes directos como indirectos, lo que aportará calidad al estudio.

El acceso al sistema sanitario ajustado a la variabilidad típica del asma no siempre es sencillo y posible. Los resultados en eficacia de la telemedicina no son concluyentes<sup>15</sup>.

La adherencia a la app ha sido evaluada durante un periodo suficiente y fiable, dado que el registro fue diario y automático, y ha permitido conocer su evolución en el tiempo (únicamente descendió 8 puntos porcentuales entre los 3 y 6 meses). Objetivamos un asumible número de pérdidas (11,7%), que no se debió a problemas con la app. La satisfacción mejoró un punto en la finalización del seguimiento.

Hemos constatado en aquellos menos adherentes una puntuación más alta en los cuestionarios de ansiedad (Hospital Anxiety and Depression Scale) e hiperventilación (Nijmegen), que facilitarían la identificación de aquellos que precisen un refuerzo para mejorar su utilización.

Únicamente el 13% de las alarmas generadas durante todo el periodo de seguimiento requirió intervención médica. Esto posibilita su introducción en la práctica clínica diaria y en los sistemas públicos de salud sin generar un consumo de recursos excesivo. Además, permitiría garantizar las visitas presenciales únicamente a aquellos pacientes que realmente las requieran, posibilitando un seguimiento virtual diario sobre el resto de los pacientes, hecho que se hace imprescindible en situaciones como las vividas en la pandemia por COVID-19.

## Financiación

Becas y ayudas recibidas: convocatoria de ayudas 2015 de Fundación Bancaria Caja Navarra, n.º de proyecto 70504; apoyo institucional por parte de Teva Pharma, S. L. U., y Beca de Proyecto de Investigación de la Sociedad Vasco-Navarra de Patología Respiratoria (SVNPAR) 2018.

## Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Global strategy for asthma management and prevention Disponible en: <http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA-Pocket-2014-Jun11>.
2. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
3. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466–71.
4. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: An evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004;59:94–9, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.011858>.

5. Dima AL, Hernandez G, Cunillera O, Ferrer M, de Bruin M, ASTRO-LAB group. Asthma inhaler adherence determinants in adults: Systematic review of observational data. *Eur Respir J*. 2015;45:994–1018.
6. Martínez-Moragón E, Serra-Batlí J, de Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481–6.
7. Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G, Car J, Gunn LH. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010013.pub2>. CD010013.
8. Sleurs K, Seys SF, Bousquet J, Fokkens WJ, Gorris S, Pugin B, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2019;74:1292–306.
9. Bokolo AJ. Use of telemedicine and virtual care for remote treatment in response to COVID-19 pandemic. *J Med Syst*. 2020;44:132.
10. Greive J, Nyenhuis SM. Wearable technology and how this can be implemented into clinical practice. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20:36.
11. Rabuñal R, Suarez-Gil R, Golpe R, Martínez-García M, Gómez-Méndez R, Romay-Lema E, et al. Usefulness of a telemedicine tool TELEA in the management of the COVID-19 pandemic. *Telemed J E Health*. 2020;26:1332–5, <http://dx.doi.org/10.1089/tmj.2020.0144>.
12. Liu WT, Huang CD, Wang CH, Lee KY, Lin SM, Kuo HP. A mobile telephone-based interactive selfcare system improves asthma control. *Eur Respir J*. 2011;37:310–7.
13. Burbank AJ, Lewis SD, Hewes M, Schellhase DE, Rettiganti M, Hall-Barrow J, et al. Mobile-based asthma action plans for adolescents. *J Asthma*. 2015;52:583–6.
14. Cingi C, Yorgancioglu A, Cingi CC, Oguzulgen K, Muluk NB, Ulusoy S, et al. The “physician on call patient engagement trial” (POPET): Measuring the impact of a mobile patient engagement application on health outcomes and quality of life in allergic rhinitis and asthma patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:487–97.
15. Ryan D, Price D, Musgrave SD, Malhotra S, Lee AJ, Ayansina D, et al. Clinical and cost effectiveness of mobile phone supported self-monitoring of asthma: Multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:e1756.

Sonia Herrero Martín<sup>a,\*</sup>, Javier Hueto Pérez de Heredia<sup>a</sup>, Alberto Cuesta Remón<sup>b</sup>, Marisol Gómez Fernández<sup>b</sup>, María M. Antón<sup>b</sup>, Juan Cabasés<sup>b</sup>, Ruth García Rey<sup>c</sup> y Pilar Cebollero Rivas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup> Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup> Navarrabiomed, Centro de Investigación Biomédica, Pamplona, Navarra, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [hm\\_sonia\\_2@hotmail.com](mailto:hm_sonia_2@hotmail.com) (S. Herrero Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.11.009>

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

## Quilotórax inducido por estornudo

### Sneeze-Induced Chylothorax

Estimado Director:

El quilotórax, un derrame pleural rico en quilomicrones y triglicéridos, suele ser secundario a complicaciones quirúrgicas (esofagectomías, resecciones pulmonares), linfomas o cirrosis hepática, entre otras causas<sup>1</sup>. Raramente aparece de forma espontánea relacionado con traumatismos que se consideran «triviales». El único caso de quilotórax atribuible a estornudos publicado hasta la fecha tuvo una resolución rápida en pocos días<sup>2</sup>. Presentamos otro caso similar cuya evolución, sin embargo, no resultó tan favorable y precisó de diversas técnicas terapéuticas intervencionistas.



Un varón de 71 años consultó por disnea progresiva de dos semanas de evolución, sin síntomas generales, ortopnea, fiebre ni traumatismo previo. Entre sus antecedentes destacaban hipertensión arterial, fibrilación auricular no valvular permanente y un recambio valvular aórtico con prótesis mecánica realizado ocho años antes. Seguía tratamiento con acenocumarol. En la radiografía de tórax se observó un derrame pleural izquierdo que ocupaba la mitad del hemitórax. Una toracocentesis mostró un líquido lechoso con las siguientes características: leucocitos 1.875/μL (95% de linfocitos), proteínas 3,8 g/dL (suero 6,91 g/dL), lactato deshidrogenasa 373 U/L (suero 685 U/L), triglicéridos 1.203 mg/dL (suero 93 mg/dL), colesterol 62 mg/dL (suero 197 mg/dL), citometría de flujo normal y estudios citológicos negativos para malignidad. Una tomografía computarizada toracoabdominal sólo objetivó el derrame pleural izquierdo sin engrosamientos pleurales ni adenomegalias. Una linfangiografía intranodal evidenció una