

### CARACTERÍSTICAS HISPOTATOLÓGICAS EN EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA ASOCIADO A COVID-19 MORTAL

H. Merdji, S. Mayeur, M. Schenck, W. Oulehri, R. Clere-Jehl, S. Cunat, J.-E. Herbrecht, R. Janssen-Langenstein, A. Nicolae, J. Helms, F. Meziani, M.-P. Chenard  
Med. Intensiva 2021;Vol. 45. Núm. 5.:261-270

#### RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado a la COVID-19 comparte características histológicas con otros tipos de SDRA. Sin embargo, no se ha establecido adecuadamente la cronología de las lesiones histológicas.

**OBJETIVO:** Describir las alteraciones histopatológicas cronológicas en los pulmones de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a COVID-19.

**DISEÑO:** Estudio prospectivo de cohortes.

**ÁMBITO:** Unidad de cuidados intensivos de un hospital terciario.

**PACIENTES:** Las primeras 22 muertes consecutivas por COVID-19.

**INTERVENCIONES:** Se llevaron a cabo biopsias pulmonares y análisis histopatológicos en pacientes fallecidos por SDRA asociado a COVID-19. Se evaluaron los datos clínicos y la evolución médica.

**RESULTADOS:** La mediana de edad de los pacientes fue de 66 (63-74) años y el 73% eran varones. La mediana de la duración de la ventilación mecánica fue de 17 (8-24) días. La lesión pulmonar inducida por COVID-19 se caracterizó por una fase exudativa durante la primera semana de la enfermedad, seguida de una fase proliferativa/organizativa en la segunda y tercera semana y, por último, una fase de fibrosis en fase terminal tras la tercera semana de evolución. Se detectaron proteínas y ARN vírico en neumocitos y macrófagos en una fase muy temprana de la enfermedad, pero estos ya no se volvieron a detectar a partir de la segunda semana.

**LIMITACIÓN:** Tamaño limitado de la muestra.

**CONCLUSIÓN:** La evolución cronológica de las lesiones histopatológicas pulmonares asociadas a la COVID-19 parece ser similar a la de otras formas de SDRA. En particular, se observan daños pulmonares coherentes con las lesiones potencialmente sensibles a los corticosteroides.

### LAS PROTEÍNAS BET ESTÁN ASOCIADAS CON LA INDUCCIÓN DE FIBROSIS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS PEQUEÑAS EN LA EPOC

Razia Zakarya, Yik L Chan, Sandra Rutting, Karosham Reddy, Jack Bozier, Roy R. Woldhuis, Dikaia Xenaki, David Van Ly, Hui Chen, Ian M Adcock, Brian G. Oliver  
Tórax 2021; 76: 647-655.

**RESUMEN:** Justificación En la EPOC, la fibrosis de las vías respiratorias pequeñas se produce debido al aumento de la deposición de la matriz extracelular (MEC) en y alrededor de la capa de músculo liso de las vías respiratorias (ASM). Los estudios de células inmunitarias y tejido pulmonar periférico han demostrado que se producen

cambios epigenéticos en la EPOC, pero se desconoce si las células mesenquimales de las vías respiratorias están reprogramadas.

**OBJETIVOS:** Determinar si las células ASM con EPOC tienen una respuesta epigenética única al factor de crecimiento transformante de citocinas profibróticas  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ).

**MÉTODOS:** Se estimularon con TGF- $\beta$ 1 células de ASM humanas primarias de pacientes fumadores con EPOC y sin EPOC. Análisis de matriz de genes realizado para identificar diferencias en la expresión de ECM. Se evaluó la acumulación de colágeno 15 $\alpha$ 1 y proteínas de tenascina-C en las vías respiratorias. Las células ASM mencionadas anteriormente se estimularon con inhibidores epigenéticos de TGF- $\beta$ 1  $\pm$  con cuantificación de qPCR de COL15A1 y TNC. Se evaluó la actividad global de histona acetiltransferasa (HAT) e histona desacetilasa (HDAC). Se llevó a cabo la inmunoprecipitación de cromatina (ChIP)-qPCR para la acetilación de histonas H3 y H4 en COL15A1 y promotores de TNC. Se evaluaron los efectos del inhibidor de dominio bromoterminal y extraterminal (BET) JQ1 (+) sobre la expresión y acetilación de genes diana de ECM.

Las mediciones y los principales resultados de la EPOC ASM muestran una expresión de COL15A1 y TNC significativamente mayor in vitro y la misma tendencia para niveles más altos de colágeno 15 $\alpha$ 1 y tenascina-c depositados en las vías respiratorias de la EPOC in vivo. El cribado epigenético indicó una respuesta diferencial a la inhibición de HDAC. ChIP-qPCR reveló acetilación de histona H4 en los promotores COL15A1 y TNC en COPD ASM solamente. ChIP-qPCR encontró que el pretratamiento con JQ1 (+) anuló significativamente la acetilación de histona H4 inducida por TGF- $\beta$ 1 en COL15A1 y TNC.

**CONCLUSIONES:** La unión de la proteína BET a histonas acetiladas es importante en la expresión inducida por TGF- $\beta$ 1 de COL15A1 y TNC y el mantenimiento de la acetilación de histona H4 inducida por TGF- $\beta$ 1 en la progenie celular.

## CONSECUENCIAS PARA EL DESARROLLO DE LA AUTOFAGIA DEFECTUOSA MEDIADA POR ATG7 EN HUMANOS

Jack J. Collier, Ph.D., Claire Guissart, doctora en farmacia, Monika Oláhová, Ph.D., Souphatta Sasorith, Ph.D., Florence Piron-Prunier, M.Sc., Fumi Suomi, Ph.D., David Zhang, M.Sc., Nuria Martinez-Lopez, Ph.D., Nicolas Leboucq, MD, Angela Bahr, Doctora en Filosofía, Silvia Azzarello-Burri, MD, Selina Reich, M.Sc., et al.  
N Engl J Med 2021; 384: 2406-2417

### RESUMEN

**FONDO:** La autofagia es la principal ruta de degradación intracelular en las células de mamíferos. Ablación sistémica de núcleos relacionados con autofagia (ATG genes) en ratones conduce a letalidad embrionaria o perinatal, y los modelos condicionales muestran neurodegeneración. La autofagia alterada se ha asociado con una variedad de enfermedades humanas complejas, pero los trastornos de la autofagia congénita son raros.

**MÉTODOS:** Realizamos un análisis genético, clínico y de neuroimagen que involucró a cinco familias. Se llevaron a cabo investigaciones mecánicas con el uso de fibroblastos derivados del paciente, muestras de biopsia de músculo esquelético, fibroblastos embrionarios de ratón y levadura.

**RESULTADOS:** Encontramos variantes recesivas y deletéreas en ATG7 humano, un gen central relacionado con la autofagia que codifica una proteína que es indispensable para la autofagia degradativa clásica. Doce pacientes de cinco

familias con distintas variantes de ATG7 variantes de tenían complejos trastornos del neurodesarrollo con compromiso cerebral, muscular y endocrino. Los pacientes presentaban anomalías del cerebelo y del cuerpo caloso y diversos grados de dismorfismo facial. Estos pacientes han sobrevivido con un flujo autofágico alterado debido a una disminución o ausencia de la proteína ATG7. Aunque el secuestro autofágico se redujo notablemente, la evidencia de autofagia basal se identificó fácilmente en fibroblastos y músculo esquelético con pérdida de ATG7. Complementación de diferentes sistemas modelo por ATG7 perjudicial dieron como resultado una función autofágica deficiente o ausente en comparación con la reintroducción de ATG7 de tipo salvaje.

**CONCLUSIONES:** Identificamos a varios pacientes con un trastorno del desarrollo neurológico que han sobrevivido con una pérdida grave o ausencia total de ATG7, una enzima efectora esencial para la autofagia sin un parálogo funcional conocido. (Financiado por el Wellcome Center for Mitochondrial Research y otros).

# IMPACTO DE UNA MODIFICACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA EN EL MANEJO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA GRAVE EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

C. Guitarta, C. Alejandra, I. Torrúsb, M. Balaguera, E. Estebana, F.J. Cambraa, I. Jordana  
Med. Intensiva 2021;Vol. 45. Núm. 5.:289-297

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir las características y la evolución de los pacientes con bronquiolitis ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Comparar el tratamiento administrado pre y pospublicación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría.

**DISEÑO:** Estudio descriptivo y observacional realizado entre septiembre de 2010 y septiembre de 2017.

**CONFIGURACIÓN:** Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

**PACIENTES:** Menores de un año con bronquiolitis grave.

**INTERVENCIONES:** Se compararon 2 períodos (2010-14 y 2015-17), antes y después de la modificación del protocolo de manejo de la bronquiolitis en el hospital, según las guías de la Academia Americana de Pediatría.

**PRINCIPALES VARIABLES:** Sexo, edad, comorbilidades, gravedad, etiología, tratamiento

administrado, infecciones bacterianas, soporte respiratorio e inotrópico, estancia y mortalidad.

**RESULTADOS:** Se recogieron 706 pacientes, 414 (58,6%) varones, con una mediana de edad de 47 días (RIC 25-100,25). Mediana de escala de gravedad de bronquiolitis (BROSJOD) al ingreso: 9 puntos (RIC 7-11). La etiología por virus respiratorio sincitial se dio en 460 (65,16%) pacientes. El primer período (2010-14) incluyó 340 pacientes y el segundo (2015-17), 366 pacientes. En el segundo período se administraron más nebulizaciones de adrenalina y suero salino hipertónico, y más tratamiento con corticoides. Se usó más ventilación no invasiva y menos ventilación mecánica convencional y precisaron menos soporte inotrópico, sin diferencias significativas. La tasa de antibioterapia disminuyó de forma estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ).

**CONCLUSIONES:** Pese a la disminución en la antibioterapia, se debería limitar la utilización de nebulizaciones y corticoides en estos pacientes, como recomienda la guía.