

# NCT

## Neumología y Cirugía de Tórax



• DESDE 1939 •



VOL. 80 NO. 4 OCTUBRE-DICIEMBRE, 2021

### ARTÍCULO ORIGINAL

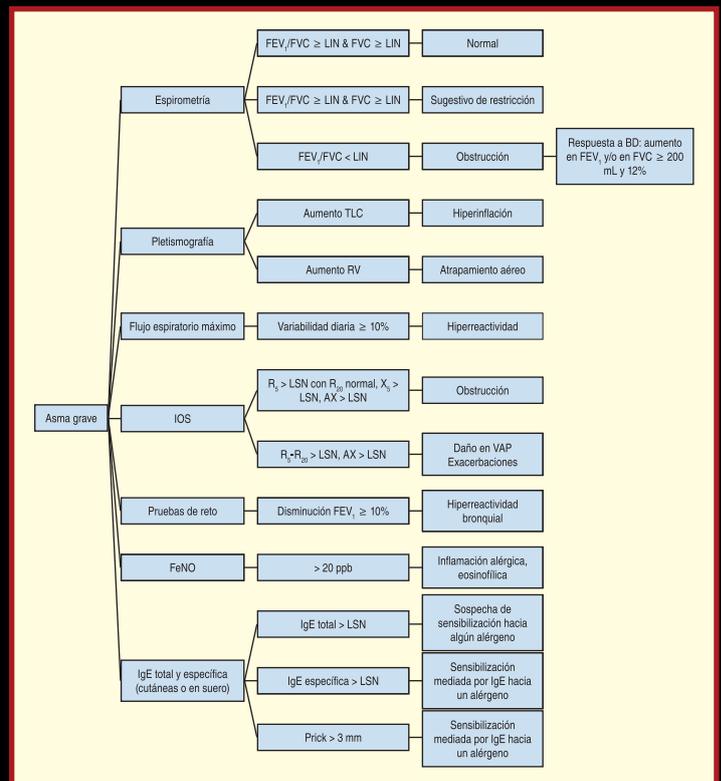
- Experiencia institucional en México en el manejo quirúrgico de tumores carcinoides pulmonares

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Reporte breve: perspectivas médicas en asma grave
- Fármacos de reposicionamiento y fármacos específicos en fase preclínica para la COVID-19
- Biomarcadores exosomales: nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias

### IDEAS Y PERSPECTIVAS

- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Proyección y perspectiva. A 85 años



# 4 - 2021



Revista Oficial de:  
 Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax,  
 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas,  
 Sociedad Cubana de Neumología, Sociedad Paraguaya de Neumología,  
 Sociedad Boliviana de Neumología, Asociación Sudamericana de Endoscopia Respiratoria,  
 Asociación Internacional de Ventilación Mecánica No Invasiva,  
 Federación Centroamericana y del Caribe de Neumología y Cirugía de Tórax.



Dirigir correspondencia a: Dr. Juan Carlos Vázquez García, Editor en Jefe de la Revista Neumología y Cirugía de Tórax, Oficina de Biblioteca y Editorial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas: Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. Ciudad de México, 14080  
Teléfono 55-5487-1700, ext., 5145. Correo electrónico: neumolcirtorax@gmail.com

#### Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, A.C.

Jesús Javier Vázquez Cortés,  
*Presidente*  
José Luis Sandoval Gutiérrez,  
*Vicepresidente*  
Luis Adrián Rendón Pérez,  
*Past President*  
Ivette Buendía Roldán,  
*Secretario*  
Sergio Garza Salinas,  
*Tesorero*

#### Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Jorge Salas Hernández,  
*Director General*  
Juan Carlos Vázquez García,  
*Director de Enseñanza*  
Joaquín A. Zúñiga Ramos,  
*Director de Investigación*  
Patricio Santillán Doherty,  
*Director Médico*

#### Consejo Editorial

Juan Carlos Vázquez García, *Editor en Jefe*  
Irene Sánchez Cuahutitla, *Editora Asistente al Consejo Editorial*

#### Comité Editorial

Jorge Arturo Alatorre Alexander  
Luis Felipe Alva López  
Luis M. Argote Greene  
Óscar Arrieta Rodríguez  
Renata Báez Saldaña  
Ivette Buendía Roldán  
Guillermo Careaga Reyna  
José Luis Carrillo Alduenda  
Armando Castorena Maldonado

José Luis Criales Cortés  
Miguel Gaxiola Gaxiola  
Laura Graciela Gochicoa Rangel  
Alejandro Gómez y Gómez  
Julio Edgardo González Aguirre  
Enrique Guzmán de Alba  
Elizabeth Hernández Alvidrez  
Rogelio Jasso Victoria  
Rafael Laniado-Laborín

José Antonio Loaiza Martínez  
Fernando Alfredo Mata Ávalos  
José Luis Miguel Reyes  
Raúl Olmos Zúñiga  
Tomás Pulido Zamudio  
Luis Adrián Rendón Pérez  
Eduardo Sada Díaz  
Mauricio Salcedo Vargas  
Christian Sánchez Castrillo

Julio Sandoval Zárate  
Moisés Selman Lama  
Avelina Sotres Vega  
Saraí del Carmen Toral Freyre  
Claudia Vargas Domínguez  
Juan Carlos Vázquez García  
Jaime Villalba Caloca  
Enrique Gerardo Villarreal Castellanos  
Joaquín A. Zúñiga Ramos

#### En internet indizada y compilada en:

[www.revistanct.org.mx](http://www.revistanct.org.mx)  
[www.medigraphic.com/neumologia](http://www.medigraphic.com/neumologia), [www.smnyct.org.mx](http://www.smnyct.org.mx), [www.iner.salud.gob.mx](http://www.iner.salud.gob.mx), [www.socune.sld.cu](http://www.socune.sld.cu)  
[www.neumoparaguay.org](http://www.neumoparaguay.org), [www.soboneumo.com](http://www.soboneumo.com), [www.neumofedeca.org](http://www.neumofedeca.org)

#### Bibliotecas e índices electrónicos en los que ha sido registrada la Revista Neumología y Cirugía de Tórax

##### Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania

<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

##### Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

##### Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<http://www.revbiomedicas.unam.mx>

##### Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil

[http://www.unopar.br/bibli01/biologicas\\_periodicos.htm](http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm)

##### Infodoctor (sitio de las Sociedades Médicas Españolas) con buscador y más de 3,000 ligas a revistas biomédicas

<http://www.infodoctor.org/revis.htm>

##### LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

<http://www.latindex.org/>

##### Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

<http://portal.revistas.bvs.br>

##### Biblioteca del Instituto de Biotecnología, UNAM

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

##### Asociación Italiana de Bibliotecas, (AIB)

<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

##### Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia

<http://bms.beniculturali.it/ejnl/index.php>

##### Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

[http://www.gfmer.ch/Medical\\_journals/Revistas\\_medicas\\_acceso\\_libre.htm](http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm)

##### PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), UNAM.

<http://biblat.unam.mx>

##### Medigraphic, Literatura biomédica

<http://www.medigraphic.org.mx>

##### Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>

##### SciELO

<http://www.scielo.org.mx/>

**Imagen de la portada:** Pruebas de función respiratoria y biomarcadores inflamatorios en asma. (Disponible en <https://dx.doi.org/10.35366/103450>)

La Revista Neumología y Cirugía de Tórax es el Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Sociedad Cubana de Neumología, Sociedad Paraguaya de Neumología, Sociedad Boliviana de Neumología, Asociación Sudamericana de Endoscopia Respiratoria, Asociación Internacional de Ventilación Mecánica No Invasiva y de la Federación Centroamericana y del Caribe de Neumología y Cirugía de Tórax; se publica trimestralmente. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) se hallan reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Reserva de derechos N. 04-2009-100811303100-102. Todos los Derechos Reservados © 1985. Registro de Publicación Periódica No. 010196 autorizado por SEPOMEX. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reierte a sus autores. Certificados de licitud de título y contenido Nos. 6331 y 5011, respectivamente. Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y distribución por Graphimedic, S.A. de C.V. Tels: 55 8589-8527 al 31. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com

**TRABAJO ORIGINAL**

- 244 Experiencia institucional en México en el manejo quirúrgico de tumores carcinoides pulmonares**  
Francisco Javier Armas-Zárate, Liliana Denisse Valencia-Sánchez, Marco Antonio Iñiguez-García

**TRABAJOS DE REVISIÓN**

- 251 Reporte breve: perspectivas médicas en asma grave**  
Erika Meneses-Tamayo, Willan Chavez-Torres, Désirée Larenas-Linnemann,  
María del Carmen Cano-Salas, José Antonio Ortega-Martell, Laura Gochicoa-Rangel
- 258 Fármacos de reposicionamiento y fármacos específicos en fase preclínica para la COVID-19**  
Carlos Francisco Cabrera-Sánchez, J. Yureri Sánchez-Godínez, Yolanda González
- 269 Biomarcadores exosomales: nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias**  
Edwin U. Rojas-Valles, J. Yureri Sánchez-Godínez, A. Ixchel Bautista-González,  
Ana E. Garduño-Torres, Yolanda González

**IDEAS Y PERSPECTIVAS**

- 286 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Proyección y perspectiva. A 85 años**  
José Luis Sandoval-Gutiérrez

**CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS**

- 291 Metástasis gastrointestinales secundarias a adenocarcinoma invasivo pulmonar en un paciente joven: a propósito de un caso**  
Gabriela Zurita-Aguirre, Natalia Naveda-Pacheco, Sergio Poveda-Granja, Pedro Marín-Castro
- 296 Manejo quirúrgico de fístula traqueoesofágica en paciente con COVID-19**  
Francisco Javier Armas-Zárate, Arlette Hernández-Pérez, Marco Antonio Iñiguez-García
- 300 Tumor mediastinal gigante de células germinales. Un reto en el manejo quirúrgico**  
Luis Jesús García-Vega, Juan Pablo Gutiérrez-Rentería, Raymundo García-González,  
César Francisco García-Carrazco, Daniel Enrique Aguilar-Soto

**MUNDO RESPIRATORIO**

- 305 Noticias**  
José Luis Sandoval-Gutiérrez
- 310 Cuarta Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria 2020. Premiación de Trabajos libres**  
Ileri Isadora Thirión-Romero
- 313 Resúmenes de trabajos libres del XII Encuentro Nacional de Medicina del Dormir**

**CARTAS AL EDITOR**

- 319 ¿Es correcto el término «neumomediastino espontáneo»?**  
Sebastián Campbell-Quintero, Santiago Campbell-Quintero, Santiago Campbell-Silva
- 321 COVID-19: nueva escala para medir su relación estrecha con la ansiedad**  
Sakura Basaldua-Cabezudo, José Córdova-Tello, Andrea Cadillo-Poma
- 322 Respuesta**  
Carlos Antonio Ruiz-Aguilar, Ericka del Carmen Urdapilleta-Herrera, Gabriela Lara-Rivas

**ORIGINAL RESEARCH**

- 244 **Institutional experience in Mexico in the surgical management of pulmonary carcinoid tumors**  
Francisco Javier Armas-Zárate, Liliana Denisse Valencia-Sánchez, Marco Antonio Iñiguez-García

**REVIEW**

- 251 **Brief report: medical perspectives on severe asthma**  
Erika Meneses-Tamayo, Willan Chavez-Torres, Désirée Larenas-Linnemann,  
María del Carmen Cano-Salas, José Antonio Ortega-Martell, Laura Gochicoa-Rangel
- 258 **Repositioning drugs and specific drugs in preclinical phase for COVID-19**  
Carlos Francisco Cabrera-Sánchez, J. Yureri Sánchez-Godínez, Yolanda González
- 269 **Exosomal biomarkers: new perspectives for the diagnosis and prognosis of respiratory diseases**  
Edwin U. Rojas-Valles, J. Yureri Sánchez-Godínez, A. Ixchel Bautista-González,  
Ana E. Garduño-Torres, Yolanda González

**IDEAS AND PERSPECTIVES**

- 286 **Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Projection and perspective. At 85 years**  
José Luis Sandoval-Gutiérrez

**CLINICAL CASES OF INTEREST**

- 291 **Gastrointestinal metastases secondary to aggressive pulmonary adenocarcinoma in a young patient: case report**  
Gabriela Zurita-Aguirre, Natalia Naveda-Pacheco, Sergio Poveda-Granja, Pedro Marín-Castro
- 296 **Surgical management of tracheoesophageal fistula in a patient with COVID-19**  
Francisco Javier Armas-Zárate, Arlette Hernández-Pérez, Marco Antonio Iñiguez-García
- 300 **Giant mediastinal germ cell tumor. A challenge in surgical management**  
Luis Jesús García-Vega, Juan Pablo Gutiérrez-Rentería, Raymundo García-González,  
César Francisco García-Carrasco, Daniel Enrique Aguilar-Soto

**RESPIRATORY WORLD**

- 305 **News**  
José Luis Sandoval-Gutiérrez
- 310 **Fourth Annual Meeting of the Latin American Society of Respiratory Physiology 2020, SOLAFIRE. Abstracts awards**  
Ileri Isadora Thirión-Romero
- 313 **Abstracts of the XII National Meeting of Sleep Medicine**

**LETTERS TO THE EDITOR**

- 319 **The term «spontaneous pneumomediastinum» is correct?**  
Sebastián Campbell-Quintero, Santiago Campbell-Quintero, Santiago Campbell-Silva
- 321 **COVID-19: new scale to measure its close relationship with anxiety**  
Sakura Basaldua-Cabezudo, José Córdova-Tello, Andrea Cadillo-Poma
- 322 **Reply**  
Carlos Antonio Ruiz-Aguilar, Ericka del Carmen Urdapilleta-Herrera, Gabriela Lara-Rivas



# Institutional experience in Mexico in the surgical management of pulmonary carcinoid tumors

## Experiencia institucional en México en el manejo quirúrgico de tumores carcinoides pulmonares

Francisco Javier Armas-Zárate,\* Liliana Denisse Valencia-Sánchez,\* Marco Antonio Iñiguez-García\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Mexico City, Mexico.

**ABSTRACT. Objectives:** Lung carcinoid tumors are a rare pathology, representing only 1-5% of all pulmonary neoplasms, with estimated incidence of 5-10/1,000,000 people/year. The purpose of this study is to describe the incidence, clinical and pathological characteristics, and their outcomes, in patients diagnosed with carcinoid tumor in a single institution. **Material and methods:** Retrospective analysis of patients diagnosed with carcinoid tumor undergoing surgical resection at the National Institute of Respiratory Diseases (INER) from March 2013 to December 2019. Demographic, pathological, clinical, treatment and follow-up data were collected and analyzed. **Results:** 30 patients diagnosed with carcinoid tumor were found. The median age was 47.2 years. The most common symptoms of presentation were progressive dyspnea and hemoptysis. The tumor appeared predominantly on the right side and lower lobes. Diagnosis was made preoperatively through bronchoscopy in most cases. **Conclusions:** Pulmonary carcinoid tumors (PCT) are relatively rare pulmonary neoplasms that occur with nonspecific and long-evolving symptoms. Surgical resection is required for treatment, and where feasible, with the greatest preservation of lung tissue possible. This leads to excellent local control and high long-term survival.

**Keywords:** Pulmonary carcinoid tumor, surgery, neuroendocrine tumor.

### INTRODUCTION

Neuroendocrine tumors are a group of neoplasms that arise from cells in the neuroendocrine system. Based on clinical and molecular data, two categories have been distinguish-

#### Correspondence:

Dr. Francisco Javier Armas Zárate

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Mexico City, Mexico.  
E-mail: drfco07@hotmail.com

Received: 26-XI-2021; accepted: 10-XII-2021.

**How to cite:** Armas-Zárate FJ, Valencia-Sánchez LD, Iñiguez-García MA. Institutional experience in Mexico in the surgical management of pulmonary carcinoid tumors. *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 244-250. <https://dx.doi.org/10.35366/103449>

**RESUMEN. Objetivos:** Los tumores carcinoides pulmonares son una patología rara, representan sólo el 1-5% de todas las neoplasias pulmonares, con incidencia estimada de 5-10/1'000,000 de personas/año. El propósito de este estudio es describir la incidencia, las características clínicas, patológicas y los resultados en pacientes con diagnóstico de tumor carcinóide en una sola institución. **Material y métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de tumor carcinóide sometidos a resección quirúrgica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en el período de marzo de 2013 a diciembre de 2019. Se recolectaron datos demográficos, patológicos, clínicos, de tratamiento y seguimiento. **Resultados:** Se encontraron 30 pacientes con diagnóstico de tumor carcinóide. La media de edad fue de 47.2 años. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron disnea progresiva y hemoptisis. El tumor se presentó con predominio en el lado derecho y en el lóbulo inferior. El diagnóstico se hizo de forma preoperatoria a través de biopsia por broncoscopia en la mayoría de los casos. **Conclusiones:** Los tumores carcinoides pulmonares (TCP) son neoplasias pulmonares relativamente raras que se presentan con síntomas inespecíficos y de larga evolución. Para su tratamiento se requiere de la resección quirúrgica, y siempre que sea factible, con la mayor preservación de tejido pulmonar posible. Esto lleva a un excelente control local y elevada supervivencia a largo plazo.

**Palabras clave:** Tumor carcinóide pulmonar, cirugía, tumor neuroendocrino.

hed: typical or atypical neuroendocrine tumors, commonly called pulmonary carcinoid tumors (PCT); and high-grade neuroendocrine tumors (HGNET), which includes large cell and small cell carcinoma. PCT represents only 1-5% of all pulmonary neoplasms, with an estimated incidence of 5-10/1,000,000 people/year.<sup>1-9</sup> The differentiation between typical carcinoids (TC) and atypical carcinoids (AC) depends on the count of mitotic cells (TC 0-2 and AC 2-10 by 2-mm<sup>2</sup>) and the presence of necrosis (AC). Compared to HGNET, PCT are less aggressive and generally follow an indolent course. ACs exhibit slightly more aggressive behavior with a higher recurrence rate and tendency to metastasize when compared to TC.<sup>2,6</sup> Patients with TC and AC are typically younger than those with HGNET, without a predilection of sex, and do not appear to be related to smoking.<sup>3</sup> PCT is often located centrally relative to the airway, predominantly

intraluminal, although up to 30% are found in periphery locations and without invasion to adjacent tissues.<sup>2,4,10,11</sup> They are usually solitary lesions (approximately 95% of cases).<sup>4</sup> The most consistent histologic finding is cytological uniformity of the cell nucleus with little cell-to-cell variation. In addition, chromatin is described as patron of «salt and pepper», with a chromatin dotted without intranuclear vesicular chromatin or prominent nucleolus.<sup>3,4</sup> Immunohistochemistry is a useful supplement for morphological evaluation. Cytokeratin immunoreactivity is present in TCP; however, up to 10% are negative for cytokeratin AE1:AE3. Neuroendocrine markers are often also performed, including synaptophysin, chromogranin and CD56. Because TCP is relatively well differentiated, these markers are relatively sensitive in this context, with chromogranin being the most specific.<sup>4</sup> The use of Ki-67 could help in this type of tumor and has already been implemented in neuroendocrine tumors of other organs. In fact, in small biopsies, the use of Ki-67, especially in limited samples or samples with suboptimal morphology, can help distinguish low-grade neuroendocrine tumors from high-grade neuroendocrine tumors; that is, very low values (< 5%) versus high values (> 50%).<sup>4,5</sup> Ki-67 is typically less than 5% in TC, less than 20% in CA and greater than or equal to 20% in TNEAG. If Ki-67 delivers additional value to histological evaluation in TCP, it remains an ongoing debate. However, Ki-67 may be useful in limited samples or crushed biopsies, where mitotic counting is virtually unworkable; Ki-67 less than 20% and greater than or equal to 20% favors TCP and TNEAG, respectively.<sup>6</sup>

Computed tomography (CT) is the imaging method of choice for the study of PCT patients. In centrally located tumors, diagnosis can be achieved by bronchoscopy and biopsy; while in peripheral lesions, transthoracic needle biopsy may be considered.<sup>1,7-9</sup>

Patients should be staged in accordance with the 8th edition of TNM.<sup>10,11</sup> Both conventional and positron emission images (PET-CT) can be used for staging.<sup>12,13</sup> The N2 staging does not represent a contraindication for surgery, due to the indolent course of a significant number of patients. Many surgeons offer surgery for patients with clinical N2, provided the primary tumor is resectable.<sup>14-17</sup> Imaging studies are also crucial for determining distant metastasis. The most common sites for PCT metastasis are the liver, bones, and mediastinal lymph nodes.<sup>14,18,19</sup>

In PCT surgery is the recommended treatment approach whenever possible, due to its low sensitivity to chemoradiation therapy.<sup>16,18,20</sup> Survival is generally favorable, with an estimated 5-year rate of 61-88% for AC and > 90% for TC (1-4). In TC, lobectomy or sublobar resection with free margins and the study of lymph nodes is recommended. In AC, lobectomy, or pneumonectomy with systematic lymphadenectomy should be performed.<sup>1-4,6,14,21</sup> In advanced

cases the prognosis is worse, with a survival rate of approximately five years of 27%, and without an existing standard treatment approach.<sup>1,22,23</sup> Systemic therapy represents the main option in advanced, non-resectable disease; accepted alternatives are somatostatin analogues, peptide receptor radionuclides therapy, everolimus and chemotherapy. To date, an unequivocal strategy has not been identified, e.g. custom therapeutic algorithms should consider the efficacy of treatment as well as safety profiles.<sup>18,24-26</sup> CA have a high incidence of recurrence, especially in N+.<sup>2,27</sup> The histological subtype and the condition of the lymph nodes are the most important prognostic factors.<sup>1,28,29</sup> Data on follow-up are controversial, long follow-up periods of up to 20 years<sup>1</sup> are generally recommended. In patients with TC, recommended follow-up with CT at 3-6 months and then annually. For patients with CA, closer monitoring is recommended, first at 3-6 months and then at 6-month intervals.<sup>1-4,18</sup> Complications are often reported, with an overall complication rate of surgery going from 0 to 30% depending on the different series.<sup>15,26</sup> The most reported are prolonged air leakage, respiratory infections, cardiac arrhythmias, and secondary empyema.<sup>2,27,30</sup>

## MATERIAL AND METHODS

A retrospective search was carried out of patients diagnosed with pulmonary carcinoid tumor, treated in March 2013-December 2019 within the National Institute of Respiratory Diseases. A cohort of 30 patients with tissue biopsy diagnostic of pulmonary carcinoid tumor was identified.

The variables studied included patient demographics, pathology report, clinical presentation, tumor location, type of surgery performed, complications, number of positive mediastinal nodes, adjuvance and follow-up performed. Patients who were not candidates for surgical management were excluded.

As it is a retrospective study, no variable was directly manipulated and it is considered a risk-free investigation, so the file review was carried out with authorization signed by the Ethics Committee of the National Institute of Respiratory Diseases and the head of the Department of Respiratory Diseases.

## RESULTS

30 patients diagnosed with carcinoid tumor were found. The median age was 47.2 years (range 17-73 years), with predominance of the female sex (66%). The average symptom evolution time was 28.4 months (range 2-69 months). In 50% of patients there was a history of smoking, and the most found comorbidities were high blood pressure (30%) diabetes mellitus (16%). The most common symptoms of presentation were progressive dyspnea (40%), hemoptoic

**Table 1:** Description of patient population.

Demograph feature	n (%)
Gender	
Female	20 (66)
Male	10 (33)
Age (average) (years)	47.2
Hospital stay (media) (days)	20
Smoking	15 (50)
Arterial hypertension	9 (30)
Diabetes mellitus	4 (16)
Presentation symptoms*	
Dyspnea	12 (40)
Hemoptoic	12 (40)
Cough with expectation	9 (30)
Weight loss	7 (23)
Thoracic pain	6 (20)
Follow (media) (months)	21.9

\* Most patients had more than one symptom, the predominant one was considered.

(40%), cough with expectoration and fever (30%), weight loss (23%), and chest pain (20%) (Table 1).

The tumor appeared in 70% of cases on the right side and 30% on the left side; being the most common location in the lower lobe (30%), followed by the main bronchi, upper and middle lobe (20% for each). All patients had a contrasted CT study as a preoperative protocol (Figures 1 to 3). Diagnosis of carcinoid tumor was made preoperatively through biopsy during bronchoscopy in 90% of cases, in the rest it was postoperative (Table 2).

The surgical approach was by thoracotomy (63%), followed by conversion from VATS to thoracotomy (20%) VATS (16%). The surgical procedure performed was lobectomy in 66% of cases, followed by 20% of pneumonectomies, lobectomy with bronchoplasty in 16% of cases. 6% bilobectomy and 6% sleeve resection (Table 3).

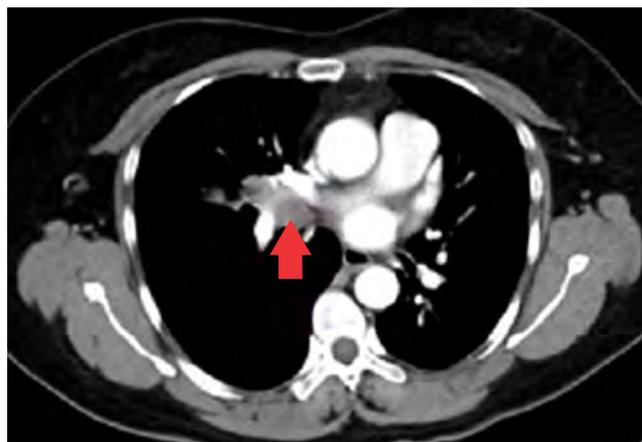
The number of stations dissected during lymphadenectomy was varied (between 1 and 6 stations), and in four cases it was not performed. In 4 cases (13%) there were positive ganglion metastases, two cases at station 7 and two at station 4. The average tumor size was 3.21 cm (range 0.5-10 cm) (Table 2).

In 7 cases (23%) complications were present, the most common was transoperative bleeding greater than 600 mL that required blood transfusion in 4 cases (13%), followed by hospital pneumonia in two cases (6%); and one patient (3%) post-pneumonectomy bronchopleural fistula development. The overall hospital stay averaged 20 days (range 5-47 days), in 4 cases (13%) there was a need for stay in Intensive Therapy, two for mass transfusion and two for hospital pneumonia (Table 3).

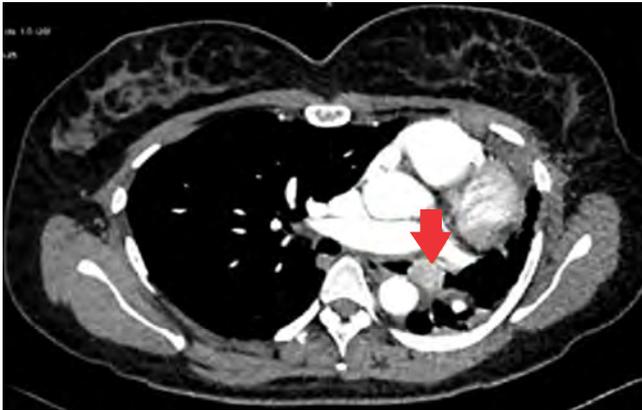
In pathological results, 60% of cases were a typical carcinoid and 40% an atypical carcinoid (Figures 4 to 6). In 23 cases (76%) surgical resection was R0, in 4 cases (13%) was R1, in one case (3%) R2 and in two cases the surgical margin was not specified in the pathology report. Four patients (13%) received adjuvance with chemotherapy, and 3 of them radiation therapy; in two cases these were patients with positive margins and atypical carcinoid; another had an R2 surgical resection, and another did not exhibit any prominent factors. None of the patients with positive ganglion metastases received adjuvance. In two cases with positive surgical margins, only surveillance was given (Table 2).



**Figure 1:** Representative section of contrasted computed tomography in the pulmonary phase at the level of the pulmonary arteries, where an endobronchial tumor is observed at the level of the intermediate bronchus (arrowhead), homogeneous, without contrast medium enhancement, occluding almost 100% of the bronchial lumen.



**Figure 2:** Representative section of contrasted computed tomography in the mediastinal phase, where an endobronchial tumor is observed at the level of the bronchus of the lower lobe (arrowhead), heterogeneous, with a slight enhancement to the contrast medium.



**Figure 3:** Representative contrast computed tomography section in the mediastinal phase showing an endobronchial tumor at the level of the left main bronchus (arrowhead), which conditions atelectasis of the left lung and deviation of the ipsilateral mediastinum, homogeneous and with enhancement to the contrast medium.

Most of the patients were found in early stages, according to TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) 8th edition guidelines,<sup>31</sup> the most frequent being stages IA2, IA3 and IB (Table 4). Long-term follow-up averaged 21.9 months (2-60-month range) between the years of 2015 and 2019, 100% of patients were alive without recurrence at their last revision. However, there was a 36% (11 cases) patient loss, who no longer attended successive appointments. There was no mortality reported after 30 days.

## DISCUSSION

This retrospective study shows the cases of carcinoid tumor reported in our institute over a period of 5 years. The demographic data are comparable to that reported in the literature, with a female predominance of 2: 1; a mean age of 47.2 years, highlighting the long period of time that patients can present symptoms, mainly dyspnea and haemoptoic sputum (from two months to five years). This is because they can easily be confused with other pathologies. Although 50% of the patients had positive smoking, it is not considered to have a significant association with the development of the pathology. Regarding comorbidities, arterial hypertension and diabetes mellitus were the most found. The most widely used study in our environment to establish the diagnosis is bronchoscopy, which reached a diagnostic yield in 90% of the cases. Regarding the anatomical location, a predominance of the right side stood out with 70%, without a clear predominance among any of the lobes. In our series, posterolateral thoracotomy was used as a surgical approach in a greater number of cases; However, in recent years the use of VATS as the one of choice has increased, as experience with

this approach has improved within our Institute. The type of procedure performed was very varied, which shows that it is a pathology that requires extensive knowledge of surgical techniques in the thoracic surgeon. The main procedure being lobectomy in 50% of cases, followed by pneumonectomy and lobectomy with bronchoplasty in 20 and 16% of cases, respectively. In most cases it was accompanied by selective lymphadenectomy. The main complication was significant intraoperative bleeding that required blood transfusion; however, only one of these patients merited packaging and reoperation for this reason. The patient who developed a bronchopleural fistula in the postoperative follow-up, required endoscopic treatment for its resolution. Regarding the pathological result, there was a predominance of cases of typical carcinoid tumor in 60% and of atypical carcinoid in 40%. Tumor size ranged from 0.5 cm to 10 cm, with a predominance between 2 and 4 cm in 43% of cases. Most of the cases were early stages, mainly stages IA2, IA3 and IB. In most cases an R0 surgical resection was achieved, which is always desired in this type of patient. The disparity in the adjuvant treatment used in patients is striking, which is a work area for our Institute in creating established protocols for this type of patients. There was no mortality after 30 days in any operated patient. Finally, no recurrence was found in any patient during follow-up; however, given the slow growth of this type of tumors, the follow-up time may be

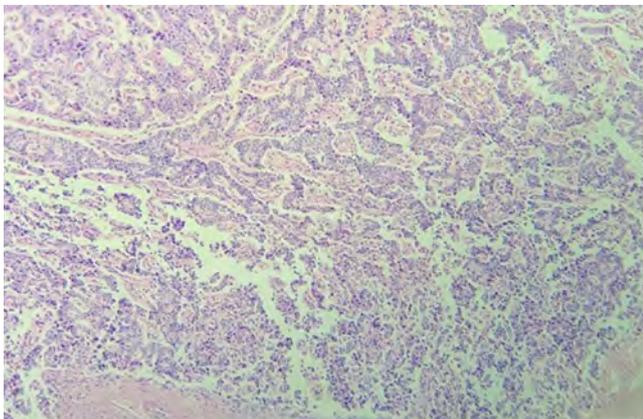
**Table 2:** Anatomical and histopatological description.

Location	n (%)
Right	21 (70)
Upper lobe	6 (20)
Middle lobe	6 (20)
Lower lobe	3 (10)
Main bronchus	3 (10)
Superimposed in 2 lobes	3 (10)
Left	9 (30)
Upper lobe	0
Lower lobe	6 (20)
Main bronchus	3 (10)
Histopathology	
Typical carcinoid	18 (60)
Atypical carcinoid	12 (40)
Tumoral size	
< 2 cm	7 (23)
2-4 cm	13 (43)
< 4 cm	10 (33)
Ganglionar involvement	
No	22 (73)
Yes	4 (13)
No nodes examined	4 (13)

**Table 3:** Surgical description.

Approach	n (%)
Thoracotomy	19 (63)
VATS	5 (16)
VATS with conversion to thoracotomy	6 (20)
Procedure	
Lobectomy	15 (50)
Pneumonectomy	6 (20)
Bilobectomy	2 (6)
Sleeve resection	2 (6)
Lobectomy + bronchoplasty	5 (16)
Complications	7 (30)
Bleeding	4 (13)
Pneumonia	2 (6)
Fistula broncopleurale	1 (3)
Adyuvance	4 (13)
Mortality at 30 days	0 (0)

VATS = Video-assisted thoracoscopic surgery.



**Figure 4:** Photomicrograph showing the characteristic appearance of a typical carcinoid tumor composed of cells with moderate to scant cytoplasm, slightly clear, nuclei of fine chromatin in salt and pepper, without atypical pleomorphism or mitoses.

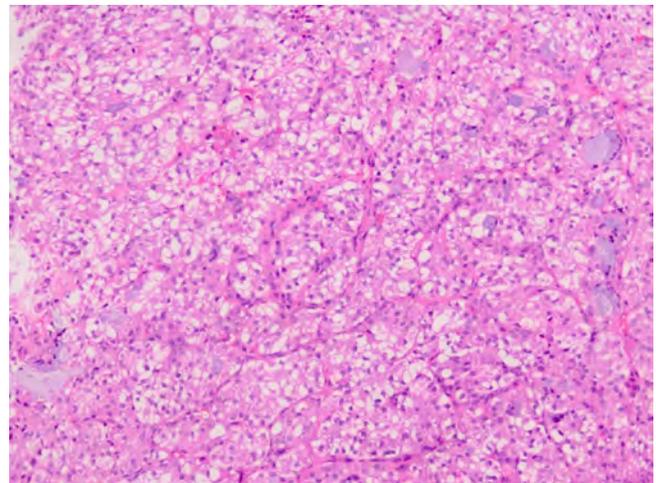
Photo courtesy of the INER anatomopathological service. Dr. Luna.

short to detect recurrence, so it should be given for much longer as recommended by the literature.

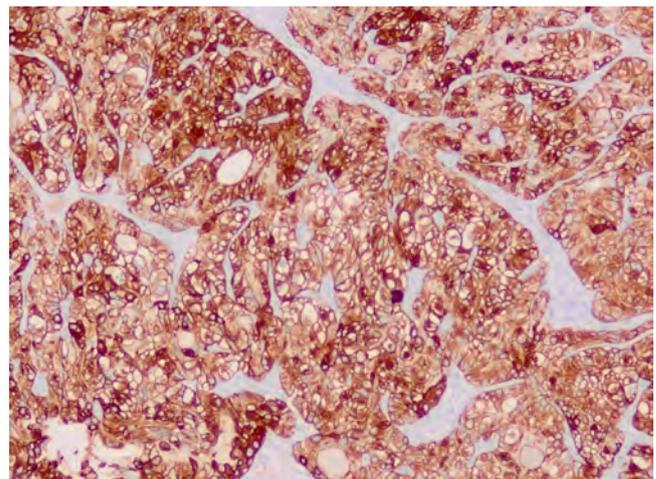
## CONCLUSIONS

Pulmonary carcinoid tumors are relatively rare pulmonary neoplasms that occur with nonspecific and long-evolving symptoms. They can occur at different levels within the bronchial tree or in any lobe, without a established predominance. Diagnosis is usually achieved preoperatively by bronchoscopy; however, surgical resection is required for treatment, and where feasible, with as much preservation

of lung tissue as possible. The procedure of choice is lobectomy with lymphadenectomy, although in these patients' other types of procedures may be necessary, such as bronchoplasty or sleeve resection, in order to achieve a complete R0 resection. This leads to excellent local control and high long-term survival. Atypical histology and the involving of lymph nodes are recognized as the most important adverse prognostic factors. More randomized studies are required to establish optimal management for patients with primary lung carcinoid tumors.



**Figure 5:** Photomicrograph showing the characteristic histological appearance of an atypical carcinoid tumor with a solid growth pattern and formed by abundant cells. The cells are medium to large, round, and polygonal with abundant cytoplasm, round nuclei and grouped in an organoid pattern. There is no necrosis and mitosis 3 to 4 in 2-mm<sup>2</sup>. Photo courtesy of the INER anatomopathological service. Dr. Luna.



**Figure 6:** Positive CD56/NCAM immunohistochemistry demonstrating the neuroendocrine nature of the tumor.

Photo courtesy of the INER anatomopathological service. Dr. Luna.

**Table 4:** Staging according to TNM 8th edition.<sup>31</sup>

Estadio	n (%)
IA1	1 (3)
IA2	7 (23)
IA3	6 (20)
IB	5 (16)
IIA	3 (10)
IIB	3 (10)
IIIA	4 (13)
IIIB	1 (3)
IIIC	0 (0)
IVA	0 (0)
IVB	0 (0)

TNM= Tumor, nodes, metastasis.

### Acknowledgements

To the thoracic surgery department for their invaluable contribution this past five years. And to the Pathology department for their assistance and cooperation towards the competition of this paper.

### REFERENCES

1. Pusceddu S, Lo Russo G, Macerelli M, Proto C, Vitali M, Signorelli D, *et al.* Diagnosis and management of typical and atypical lung carcinoids. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:167-176. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.009.
2. Reuling EMBP, Dickhoff C, Plaisier PW, Bonjer HJ, Daniels JMA. Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: a systematic literature review. *Lung Cancer.* 2019;134:85-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.016.
3. Iyoda A, Azuma Y, Sano A. Neuroendocrine tumors of the lung: clinicopathological and molecular features. *Surg Today.* 2020;50(12):1578-1584. doi: 10.1007/s00595-020-01988-7.
4. Borczuk AC. Pulmonary neuroendocrine tumors. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(1):35-55. doi: 10.1016/j.path.2019.10.002.
5. Marchevisky AM, Hendifar A, Walts AE. The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuroendocrine neoplasms: current best evidence. *Mod Pathol.* 2018;31(10):1523-1531. doi: 10.1038/s41379-018-0076-9.
6. Hung YP. Neuroendocrine tumors of the lung: updates and diagnostic pitfalls. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1055-1071.
7. Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(27-28):479-485. doi: 10.3238/arztebl.2015.0479.
8. Morandi U, Casali C, Rossi G. Bronchial typical carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(3):191-198. doi:10.1053/j.semtcvs.2006.08.005.
9. Herde RF, Kokeny KE, Reddy CB, Akerley WL, Hu N, Boltax JP, Hitchcock YJ. Primary pulmonary carcinoid tumor: a long-term single institution experience. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(1):24-29. doi: 10.1097/COC.0000000000000221.
10. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A 3rd, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the m descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(11):1515-22. doi: 10.1097/JTO.0000000000000673.
11. Dermawan JK, Farver CF. The prognostic significance of the 8th edition TNM staging of pulmonary carcinoid tumors: a single institution study with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(9):1291-1296. doi: 10.1097/PAS.0000000000001268.
12. Stefani A, Franceschetto A, Nesci J, Aramini B, Proli C, Kaleci S, Casolo A, Massi L, Casali C, Morandi U. Integrated FDG-PET/CT imaging is useful in the approach to carcinoid tumors of the lung. *J Cardiothorac Surg.* 2013 Dec 4;8:223. doi: 10.1186/1749-8090-8-223.
13. Jiang Y, Hou G, Cheng W. The utility of 18F-FDG and 68Ga-DOTA-Peptide PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoid: a systematic review and meta-analysis. *Medicine, Baltimore.* 2019;98(10):e14769. doi: 10.1097/MD.00000000000014769.
14. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, *et al.* Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1604-1620. doi: 10.1093/annonc/mdv041.
15. Chen F, Sato T, Fujinaga T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Date H. Surgical management of bronchopulmonary typical carcinoid tumors: an institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11(6):737-9. doi: 10.1510/icvts.2010.247361.
16. Raz DJ, Nelson RA, Grannis FW, Kim JY. Natural history of typical pulmonary carcinoid tumors: a comparison of nonsurgical and surgical treatment. *Chest.* 2015;147(4):1111-1117. doi: 10.1378/chest.14-1960.
17. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):998-1005. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.097.
18. Melosky B. Advanced typical and atypical carcinoid tumours of the lung: management recommendations. *Curr Oncol.* 2018;25(Suppl 1):S86-S93. doi: 10.3747/co.25.3808.
19. Gosain R, Groman A, Yendamuri SS, Iyer R, Mukherjee S. Role of adjuvant chemotherapy in pulmonary carcinoids: an NCDB analysis. *Anticancer Res.* 2019;39(12):6835-6842. doi: 10.21873/anticancer.13900.
20. McMullan DM, Wood DE. Pulmonary carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;15(3):289-300. doi: 10.1016/s1043-0679(03)70009-4.
21. Anile M, Diso D, Rendina EA, Venuta F. Bronchoplastic procedures for carcinoid tumors. *Thorac Surg Clin.* 2014;24(3):299-303. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.04.003.
22. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jul;25(3):447-68. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.003.
23. Baudin E, Hayes AR, Scoazec JY, Filosso PL, Lim E, Kaltsas G, *et al.* Unmet Medical Needs in Pulmonary Neuroendocrine (Carcinoid) Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2019;108(1):7-17. doi: 10.1159/000493980.
24. Torniai M, Scortichini L, Tronconi F, Rubini C, Morgese F, Rinaldi S, Mazzanti P, Berardi R. Systemic treatment for lung carcinoids: from bench to bedside. *Clin Transl Med.* 2019;8(1):22. doi: 10.1186/s40169-019-0238-5.

25. Rossi G, Bertero L, Marchiò C, Papotti M. Molecular alterations of neuroendocrine tumours of the lung. *Histopathology*. 2018;72(1):142-152. doi: 10.1111/his.13394.
26. Potter SL, HaDuong J, Okcu F, Wu H, Chintagumpala M, Venkatramani R. Pediatric bronchial carcinoid tumors: a case series and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(1):67-70. doi: 10.1097/MPH.0000000000001100.
27. Tabaksblat EM, Langer SW, Knigge U, Gronbaek H, Mortensen J, Petersen RH, *et al*. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: state of the art. *Acta Oncol*. 2016;55(1):3-14. doi: 10.3109/0284186X.2015.1067715.
28. Efthymiou C, Spyrtos D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):351-358. doi: 10.1007/s42000-018-0046-0.
29. Wolin EM. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated and intermediate-differentiated neuroendocrine tumors of the lung. *Chest*. 2017;151(5):1141-1146. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.018.
30. Robelin P, Hadoux J, Forestier J, Planchard D, Hervieu V, Berdelou A, *et al*. Characterization, prognosis, and treatment of patients with metastatic lung carcinoid tumors. *J Thorac Oncol*. 2019;14(6):993-1002. doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.002.
31. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, *et al*. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.

**Conflict of interests:** The authors declare that they have no conflicts of interest.



## Reporte breve: perspectivas médicas en asma grave

### Brief report: medical perspectives on severe asthma

Erika Meneses-Tamayo,\* Willan Chavez-Torres,\* Désirée Larenas-Linnemann,†  
María del Carmen Cano-Salas,\* José Antonio Ortega-Martell,§ Laura Gochicoa-Rangel\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México;

†Centro de Excelencia en Asma y Alergia, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México;

§Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

**RESUMEN.** El asma grave es una patología compleja con características clínicas heterogéneas y diferentes mecanismos subyacentes (endotipos), es representado por un pequeño grupo de pacientes que muestran exacerbaciones frecuentes y obstrucción de las vías respiratorias. Siendo refractaria al tratamiento estándar, requiere dosis altas de corticosteroides inhalados en combinación con un segundo medicamento controlador; existe un subgrupo de pacientes con asma grave no controlada que no presentan mejoría a pesar de este tratamiento. Se han logrado nuevas estrategias para controlar el asma grave al considerar los componentes de la enfermedad y los mecanismos específicos (endotipos) de cada presentación clínica (fenotipo). Una parte importante ha sido el uso de biomarcadores no invasivos como IgE total sérica, el recuento de eosinófilos en sangre y en esputo, y la realización de la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. El desarrollo de terapias biológicas dirigidas a vías inflamatorias específicas en el asma ha sido un gran avance en los últimos años, mismas que administradas en pacientes seleccionados reducen las exacerbaciones y mejoran el control de la enfermedad. En este documento se dan a conocer las perspectivas del asma grave visto por un grupo de expertos en el área de la neumología y alergología.

**Palabras clave:** Asma grave, pruebas de función respiratoria, biomarcadores, tratamiento con biológicos.

**ABSTRACT.** Severe asthma is a complex pathology with heterogeneous clinical features and underlying mechanisms (endotypes), being represented by a small group of patients, who present frequent exacerbations and obstruction of the airways, being refractory to standard treatment, requiring high doses of inhaled corticosteroids in combination with a second controller. Some even without presenting improvement despite this therapy. These are the severe uncontrolled asthmatics. New strategies have been achieved to control severe asthma, considering the components of the disease and the specific mechanisms of each phenotype; an important part has been the use of non-invasive biomarkers such as total serum IgE, the eosinophil count in peripheral blood and in sputum, and the determination of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) for both, diagnosis, and follow-up. The development of biological therapies targeting specific inflammatory pathways in asthma have been a breakthrough in recent years, which are administered in selected patients to reduce exacerbations and improve disease control. In this manuscript we describe the perspectives of a group of experts in pulmonology and allergology on severe asthma.

**Keywords:** Severe asthma, respiratory function tests, biomarkers, biological treatment.

### INTRODUCCIÓN

El asma afecta a 334,000,000 de personas en todo el mundo y aproximadamente 5-15% de los pacientes con asma se clasifican como enfermedad grave.<sup>1</sup> De acuerdo con la Guía de la Asociación Americana de Tórax y la Sociedad Europea Res-

piratoria (ATS/ERS por sus siglas en inglés) publicada en 2020, un paciente con asma grave es aquel individuo que requiere un tratamiento con altas dosis de corticosteroides inhalados más un segundo controlador y/o corticosteroide sistémico para evitar que el paciente pierda el control de la enfermedad o que a pesar de esta terapia permanece sin control.<sup>2</sup>

#### Correspondencia:

**Dra. Laura Gochicoa-Rangel**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

**Correo electrónico:** laura.gochicoa@infire.mx

Recibido: 23-VII-2021; aceptado: 27-X-2021.

**Citar como:** Meneses-Tamayo E, Chavez-Torres W, Larenas-Linnemann D, Cano-Salas MC, Ortega-Martell JA, Gochicoa-Rangel L. Reporte breve: perspectivas médicas en asma grave. *Neumol Cir Torax*. 2021; 80 (4): 251-257. <https://dx.doi.org/10.35366/103450>

En las últimas décadas se han realizado cambios importantes tanto en la evaluación como en el tratamiento del asma grave, ya que esta condición es responsable de una carga de enfermedad desproporcionalmente alta y de una mayor morbilidad. Se ha promovido la investigación y se han explorado más a fondo los fenotipos clínicos y los mecanismos celulares y moleculares (endotipos), identificando nuevos biomarcadores para su evaluación y seguimiento.<sup>3</sup> Estos avances han permitido el desarrollo y uso de tratamientos biológicos, lo cual ha generado puntos de discusión en cuanto a su uso y cómo sumarlos al manejo clásico del asma de acuerdo con las comorbilidades de cada paciente, la exposición ambiental y la adherencia a la terapia para lograr el control de la enfermedad.<sup>3,4</sup>

Recientemente se realizó una sesión donde se expresaron diferentes enfoques acerca de la atención a pacientes con asma grave, centrándose en la evaluación clínica, bioquímica y funcional respiratoria así como en el uso de terapia biológica. El objetivo de este documento es dar a conocer la perspectiva del asma grave visto por un grupo de expertos en el área, conformado por dos alergólogos y dos neumólogos, los cuales respondieron a 13 preguntas que a continuación se resumen.

## 1. Características clínicas de un paciente con asma grave

Los pacientes con asma grave cursan con los síntomas cardinales de asma, de presentación intermitente e historial de exacerbaciones frecuentes que afectan su desempeño en actividades escolares y/o laborales, visitas frecuentes al servicio de urgencias, uso de corticosteroides sistémicos para lograr control de sintomatología y que en muchas ocasiones es incapacitante.<sup>3</sup> Sin embargo, antes de catalogar al paciente como asma grave es necesario revisar el tratamiento y apego a los medicamentos e indicaciones, estableciendo si el asma es de difícil tratamiento debido a causas «extrínsecas» (falta de recursos económicos, tratamientos cortos, dosis no adecuadas o mala técnica al usar dispositivo de inhalación, exposición a irritantes, humo de cigarro, alérgenos o comorbilidades sin control); o «intrínseca» a la enfermedad. Una vez que se haya realizado el adecuado ajuste y escalamiento en el tratamiento, si se llega al paso 5 según el manejo integral del asma, lineamientos para México (MIA 2021)<sup>5</sup> y de acuerdo con la iniciativa global para el asma (GINA por sus siglas en inglés)<sup>6</sup> y el paciente no logra un control adecuado de la enfermedad, se puede establecer el diagnóstico de asma grave.

## 2. Clasificación de asma grave

De acuerdo con los criterios ERS,<sup>7</sup> retomados por la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT 2020)<sup>8</sup> y el manejo integral del asma (MIA 2021),<sup>5</sup> para abordar a un paciente con

asma grave, éste debe clasificarse en asma grave controlada y asma grave no controlada; se utiliza al menos un criterio de los siguientes cuatro para definir asma grave no controlada:

- Puntuación < 20 en la prueba de control del asma (ACT) o  $\geq 1.5$  en el cuestionario de control del asma (ACQ).
- Exacerbaciones frecuentes: dos o más esquemas de corticosteroides sistémicos ( $\geq 3$  días) en el año previo.
- Exacerbaciones graves: al menos una hospitalización, admisión en la unidad de terapia intensiva (UTI) o ventilación mecánica invasiva en el último año.
- Disminución en la función pulmonar: volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) < 80% del predicho habiendo suspendido el broncodilatador previo a la espirometría basal.

Se puede clasificar de acuerdo con los mecanismos inflamatorios que desarrolla la patogenia:

- Fenotipo inflamatorio tipo T2: asociado con mayor gravedad del asma, mayor frecuencia de exacerbaciones y función pulmonar disminuida; este fenotipo abarca dos formas, el asma alérgica y el asma eosinofílica no-alérgica.
- Fenotipo no T2: no muestra evidencia de inflamación eosinofílica, más bien es neutrofílica o la inflamación eosinofílica es mínima. Se caracteriza porque el diagnóstico se realiza en la edad adulta, generalmente son individuos obesos, o con antecedente de tabaquismo o exposición a humo de segunda mano.<sup>3,9</sup>

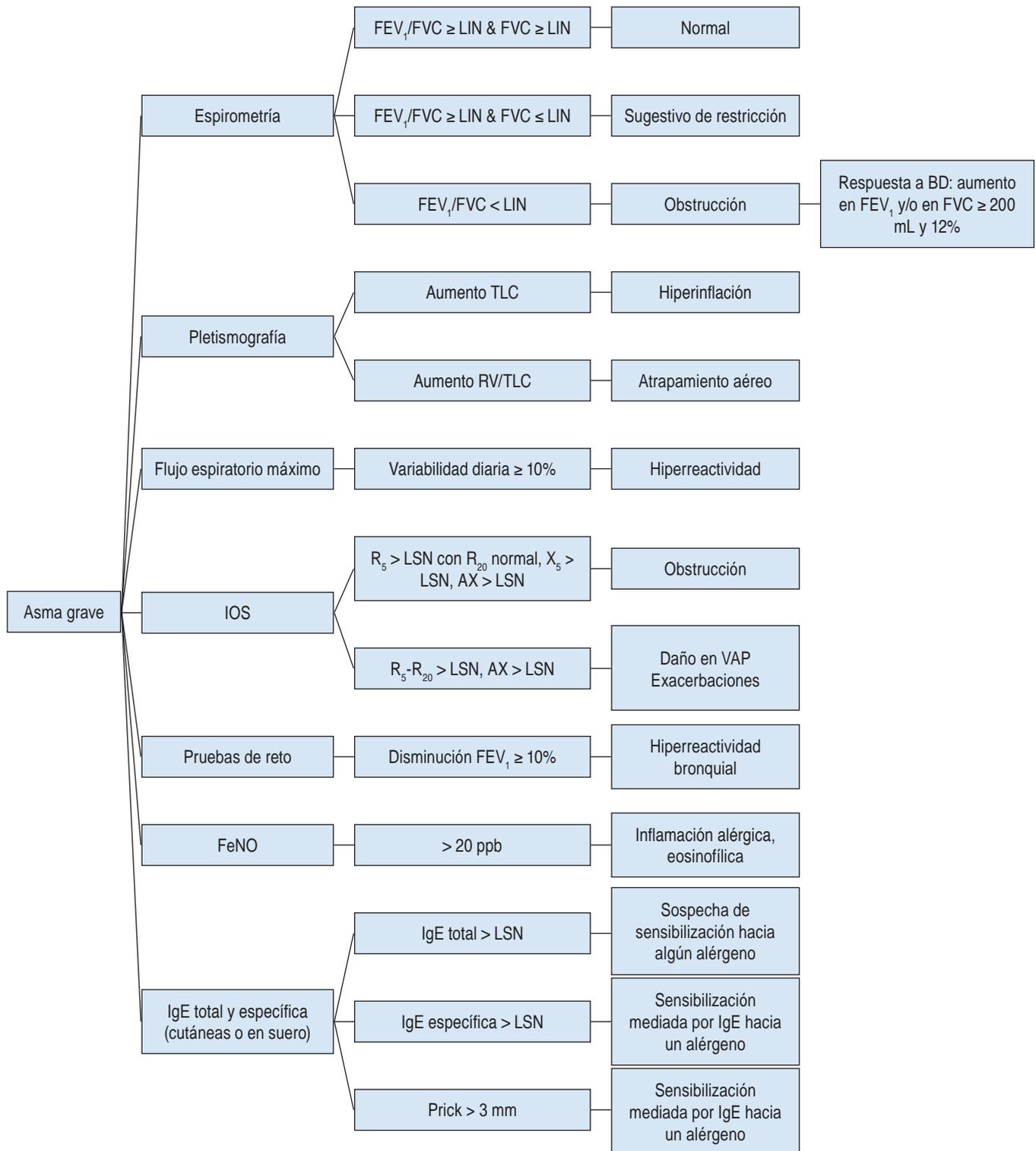
## 3. Evaluación integral del paciente con asma grave

Es importante realizar una evaluación enfocada en la búsqueda de factores de riesgo, antecedentes o presencia de alergias (rinitis y conjuntivitis alérgicas, dermatitis atópica, alergia alimentaria) tanto en el paciente como en la familia, infecciones respiratorias recurrentes así como comorbilidades: obesidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico, rinosinusitis, bronquiectasias, bronquiolitis, enfermedad cardiovascular, enfermedad intersticial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>2,3</sup>

Complementar la evaluación con biometría hemática para ver recuento de eosinófilos en sangre, IgE total, IgE específica en suero o prueba cutánea en el paciente con sospecha de asma alérgica, espirometría prebroncodilatador y posbroncodilatador y si se cuenta con fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) realizarlo.<sup>8</sup>

## 4. Evaluación de la función pulmonar en el paciente con asma grave

La evaluación funcional respiratoria en el paciente con asma grave debe realizarse principalmente con pruebas



**Figura 1:** Pruebas de función respiratoria y biomarcadores inflamatorios en asma.

FEV<sub>1</sub> = volumen espirado forzado en el primer segundo, FVC = capacidad vital forzada, LIN = límite inferior de la normalidad, BD = broncodilatador, TLC = capacidad pulmonar total, RV = volumen residual, IOS = sistema de oscilometría de impulso, R<sub>5</sub> = resistencias respiratorias a 5 Hertz, LSN = límite superior de la normalidad, R<sub>20</sub> = resistencias respiratorias a 20 Hertz, X<sub>5</sub> = reactancias respiratorias a 5 Hertz, AX = área de reactancia, VAP = vía aérea pequeña, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IgE = inmunoglobulina E.

de mecánica respiratoria que permitan conocer el estado funcional del individuo como espirometría, pletismografía y oscilometría y mediante biomarcadores de inflamación eosinofílica como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). En la *Figura 1* se observan las principales pruebas sugeridas.

El estudio inicial es la espirometría, la cual mostrará obstrucción que con el tiempo y el mal control de la enfermedad puede ser fija o sólo parcialmente reversible.<sup>10</sup> Los pacientes con frecuencia cursan con atrapamiento aéreo y capacidad vital forzada (FVC) disminuida. Existe un aumento en el volumen residual (RV) y en la capacidad residual funcional (FRC), por lo que el índice RV/TLC (capacidad pulmonar total) se encuentra elevado. En estos pacientes en ocasiones es necesario hacer pletismografía que adicionalmente mostrará aumento en las resistencias de la vía aérea.<sup>11</sup> El seguimiento mediante flujometría mostrará variabilidad diaria de más de 10%. Una prueba que se realiza de manera cada vez más frecuente es la oscilometría, en estos pacientes se esperan resistencias a bajas frecuencias (R5) muy elevadas, con un área de reactancia (AX) también incrementada. Generalmente estos sujetos cursan con pruebas de reto bronquial positivas que traducen el mal control de la enfermedad. Otro componente importante es que, a pesar de la utilización de esteroides a dosis altas, la fracción exhalada de óxido nítrico puede encontrarse > 25 ppb en adultos o > 20 ppb en niños, en inflamación eosinofílica (T2), con deterioro en la función pulmonar y mayor tasa de exacerbaciones.<sup>12,13</sup>

Existen otros estudios como la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) que puede ayudar a descartar otras probabilidades diagnósticas, aunque habitualmente en el asma puede estar aumentada. Algunas personas con asma grave cursan con heterogeneidad de la ventilación, por lo que la medición del índice de aclaramiento pulmonar (LCI por sus siglas en inglés) podría ser de utilidad, el cual se encontraría aumentado.<sup>11,14</sup>

### 5. Evaluación funcional respiratoria en pacientes con asma grave durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus en 2019 (COVID-19)

Durante el inicio de la pandemia por el SARS-CoV-2, los laboratorios de función pulmonar se cerraron y se realizaban sólo estudios que fueran estrictamente necesarios para la toma de alguna decisión clínica; sin embargo, pese a la indicación médica y a la adaptación de protocolos de bioseguridad dentro de los laboratorios no se hacían pruebas para seguimiento de esta enfermedad. Debido al riesgo de contagio se suspendieron las espirometrías en consultorio y se optó por hacer más énfasis en los cuestionarios de control

de síntomas, la oximetría de pulso domiciliar y en consultorio así como la instrucción y realización de flujometría en el domicilio del paciente con registro diario para evaluar la variabilidad del flujo espiratorio pico. Actualmente ya se efectúan todos los estudios de función respiratoria y existen diferentes consensos, los cuales coinciden en la importancia de la ventilación en el área donde se realizan los estudios, y el uso del equipo de protección personal por parte del personal de salud.<sup>15</sup>

### 6. Biomarcadores en asma grave y su utilidad

Los biomarcadores se utilizan principalmente para identificar individuos con inflamación de las vías respiratorias tipo T2. Dentro de éstos, se pueden solicitar:

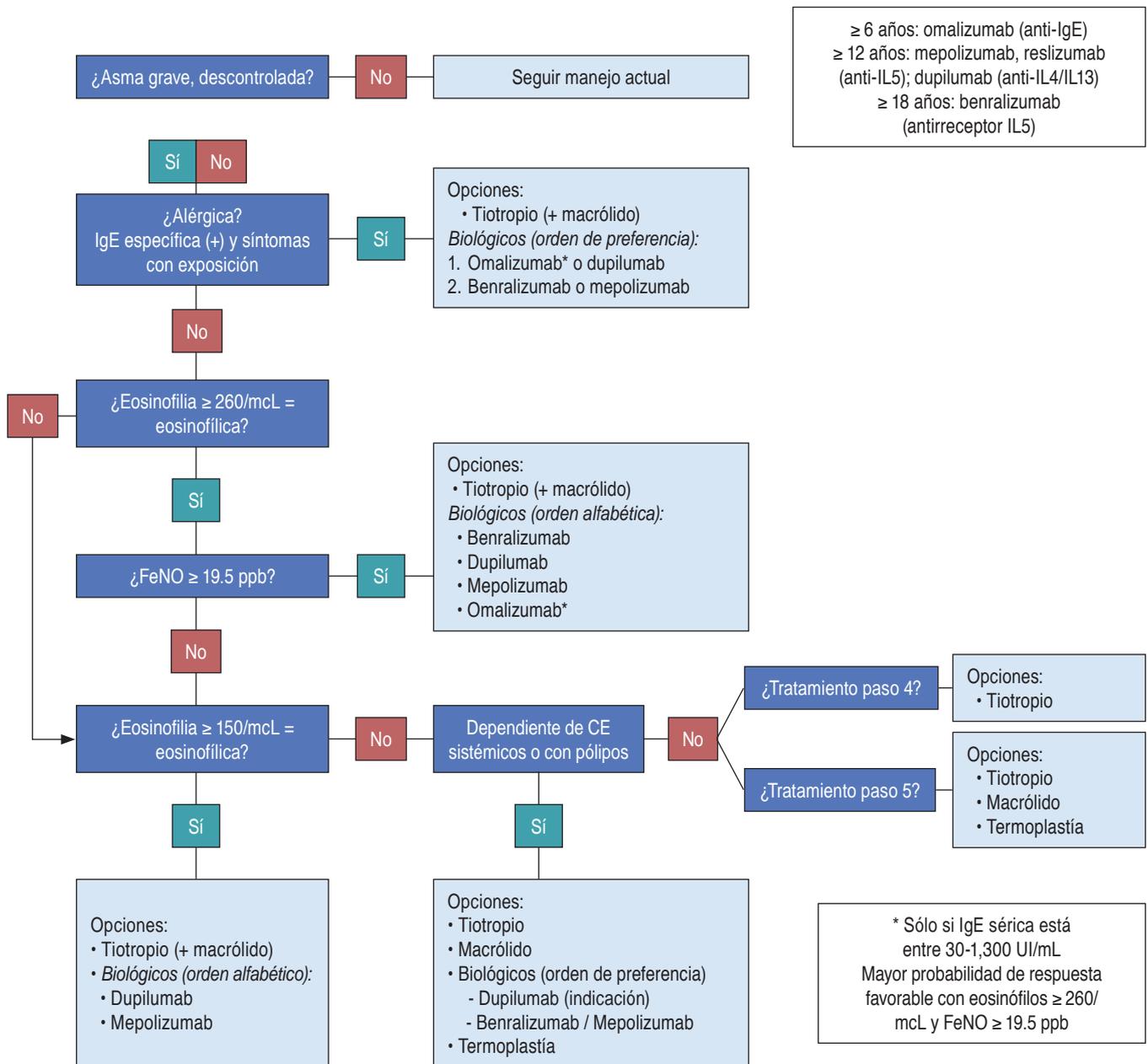
- Eosinófilos en esputo*: es el más característico de inflamación T2, y se ha propuesto como un factor predictor de respuesta en el uso de terapia con biológicos como anti-IL5, anti-IL5R y anti-IL4/13R, ya que han mostrado un gran beneficio en estos pacientes; disminuyen las exacerbaciones y mejoran la calidad de vida.<sup>8</sup>
- FeNO*: fácilmente medible, siendo el resultado del aumento en la expresión del óxido nítrico sintasa, inducida por la IL-13. En adultos con FeNO > 25 ppb y niños con > 20 ppb es indicativo de inflamación eosinofílica en pacientes sintomáticos y en adultos con > 50 ppb y niños con > 35 ppb es indicativo de inflamación eosinofílica grave.<sup>12,13</sup> Sin embargo, por el uso de Corticosteroides inhalados (CSI) en dosis altas se puede encontrar normal en el asma grave controlada.
- Recuento diferencial de eosinófilos en sangre (EOS)*: el punto de corte de eosinófilos en sangre periférica es de 300/μL. Se debe tener en cuenta que el conteo de eosinófilos puede estar disminuido por el uso de corticosteroides sistémicos e inhalados. Su determinación resulta de mucha utilidad para evaluar la respuesta a la administración de anticuerpos monoclonales anti-IL5 y anti-IL5R, ya que se obtiene mejor respuesta con cifras elevadas de eosinófilos en sangre. Se han establecido distintos puntos de corte de acuerdo con cada anticuerpo monoclonal, siendo ≥ 150/μL para mepolizumab, ≥ 300/μL para benralizumab y ≥ 400/μL para reslizumab.<sup>3,6,8</sup>
- IgE*: es un mal predictor de la eosinofilia de las vías respiratorias, por lo que la ATS/ERS recomienda utilizar IgE sérica entre 30-700 UI/mL (aunque algunos autores sugieren un máximo de 1,200 UI/mL), en conjunto con los valores de eosinófilos en sangre periférica ≥ 260 /μL y FeNO ≥ 19.5 ppb como guía para iniciar tratamiento con omalizumab, ya que la IgE sérica no se asocia con respuesta a otros tratamientos.<sup>2,7</sup>

## 7. Inicio de tratamiento biológico

Se debe valorar la adherencia al tratamiento previamente indicado así como el tratamiento de las comorbilidades diagnosticadas, y si las intervenciones realizadas han llevado al control del paciente. En caso contrario, conocer el impacto de la sintomatología en la calidad de vida al

desempeñar sus actividades académicas, laborales, familiares; y verificar el tiempo de tratamiento con dosis elevadas de corticosteroides tanto inhalados como sistémicos, es importante conocer si han sido administrados por más de tres a seis meses. Si a pesar de todo lo anterior el paciente continúa presentando exacerbaciones, se deberá valorar la prescripción de un anticuerpo monoclonal.

### Adulto: asma grave



**Figura 2:** Flujograma de evaluación y tratamiento del asma grave.

IgE = Inmunoglobulina E, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, CE = corticosteroide.

Cortesía de la Dra. Désirée Larenas-Linnemann, (autor principal de MIA 2021, quien mantiene el derecho de autor de esta figura).<sup>5</sup>

## 8. Tratamiento con anticuerpos monoclonales de acuerdo con los biomarcadores

Para la prescripción del tratamiento con biológicos se toman en cuenta las características clínicas de cada paciente y los resultados de los biomarcadores (IgE, EOS y FeNO), para eso nos podemos guiar por el algoritmo sugerido por la guía de MIA,<sup>5</sup> u otras sociedades respiratorias<sup>2,6,16,17</sup> y de esta manera optimizar el uso de corticosteroides sistémicos y lograr la disminución de los mismos (Figura 2).

## 9. Seguimiento del paciente en tratamiento con biológico

Se sugiere evaluar a los pacientes después de tres a seis meses de terapia, teniendo en cuenta la disminución en la tasa de exacerbaciones, la mejoría subjetiva en el control de los síntomas, la función pulmonar, los efectos secundarios, la reducción en la dosis de corticosteroides, la calidad de vida y la satisfacción del paciente de acuerdo con la respuesta al tratamiento. Además de lo anterior, se podría considerar la toma de biomarcadores séricos asociados con la inflamación T2 para evaluar la respuesta al tratamiento de acuerdo con el medicamento biológico empleado.<sup>6,9</sup>

## 10. Seguimiento del paciente con asma grave mediante biomarcadores

En general, se debe revisar la respuesta del paciente a la terapia biológica después de tres a cuatro meses, los puntos más importantes a evaluar son:<sup>2,4,6,8</sup>

- Control de los síntomas: a través de los cuestionarios ACT, ACQ.
- Número de exacerbaciones y gravedad.
- Necesidad de usar corticosteroides orales para exacerbaciones o dosis de mantenimiento con presencia de efectos secundarios derivados del uso crónico de corticosteroides sistémicos.
- Presencia de disminución en la función pulmonar comparando con estudios previos.
- Control adecuado de las comorbilidades.
- Recuento de EOS y FeNO, aunque es muy importante tomar en cuenta que estas mediciones se pueden ver afectadas por el uso de corticosteroides y del medicamento biológico utilizado; por ello en general no deben guiar el tratamiento.

## 11. Disminución de la dosis de corticosteroides orales

Para disminuir la dosis de corticosteroides orales se debe tomar en cuenta la prevención de la reactivación de la enfermedad y el déficit de cortisol por supresión del eje

hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), programando el retiro de los corticosteroides orales en función de los niveles de cortisol,<sup>18</sup> las pruebas de función respiratoria y la toma de biomarcadores para valorar la respuesta al tratamiento biológico.

Se pueden suspender de manera inmediata los tratamientos crónicos con menos de 5 mg/día de prednisolona o su dosis equivalente y los que llevan menos de tres semanas, independientemente de la dosis, vigilando de cerca datos de insuficiencia suprarrenal y/o la presencia de una exacerbación.<sup>19</sup>

En tratamientos prolongados con más de 5 mg/día de prednisolona o su dosis equivalente se deberá disminuir de manera progresiva la dosis diaria del corticosteroide:<sup>19</sup>

- 10 mg/día cada una a dos semanas, cuando la dosis inicial de prednisolona (o equivalente) es > 40 mg/día.
- 5 mg/día cada una a dos semanas, cuando la dosis de prednisolona se encuentra entre 20-40 mg/día.
- 2.5 mg/día cada dos a tres semanas, cuando la dosis de prednisolona está entre 10-19 mg/día.
- 1 mg/día cada dos a cuatro semanas, cuando la dosis de prednisolona sea menor de 10 mg/día.

Siempre considerar las comorbilidades con las que curse el paciente, ya que en algunas enfermedades, por ejemplo las vasculitis, no se podrá retirar de manera completa el corticosteroide.

## 12. Retiro de biológico

Cuando se tiene un paciente con adecuada respuesta al tratamiento con biológico, se considera el retiro del mismo no antes de 12 meses de tratamiento como mínimo, siempre y cuando el asma del paciente ha cursado con un buen control utilizando una dosis media de corticosteroide inhalado; y de existir asma alérgica, no tener exposición al agente desencadenante previamente identificado;<sup>2,6,9</sup> sin embargo, el tiempo de uso dependerá de la evolución clínica-funcional del paciente y por el momento no es posible generalizar la duración del tratamiento.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes con asma grave cursan con exacerbaciones frecuentes y obstrucción de la vía aérea, muchos de ellos requieren altas dosis de esteroide inhalado en combinación con otros medicamentos. La terapia con biológicos es una nueva alternativa de tratamiento que requiere un seguimiento estrecho de la función respiratoria y de biomarcadores inflamatorios.

## Agradecimientos

Al Dr. Armando Partida Gaytán por la organización de esta actividad, la cual fue auspiciada por la compañía GSK; sin embargo, la opinión de los expertos y el presente documento son independientes de dicha compañía.

## REFERENCIAS

1. Zein JG, Dweik RA, Comhair SA, Bleecker ER, Moore WC, Peters SP, *et al.* Asthma is more severe in older adults. *PLoS One.* 2015;10:e0133490.
2. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, *et al.* Management of severe asthma: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55:1900588.
3. Cote A, Godbout K, Boulet LP. The management of severe asthma in 2020. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:114112.
4. Pike KC, Levy ML, Moreiras J, Fleming L. Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child.* 2018;103:392-397.
5. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del-Rio-Navarro B, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, Gochicoa-Rangel L, *et al.* MIA 2021. MIA 2021, Comprehensive Asthma Management, Guidelines for Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2021;68 Suppl 1:s1-s122.
6. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. 2019 [Access: 14 July 2021]. Available in: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.
7. William BW. Severe asthma: definition and impact. *European Respiratory Society.* 2019;1-15.
8. Asociación Latinoamericana de Tórax ALAT. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de Asma Grave. Basada en evidencia. 2020. Disponible en: <https://alatorax.org/es/guias/guia-de-practica-clinica-latinoamericana-en-asma-grave-alat-2020-1>
9. Reihman AE, Holguin F, Sharma S. Management of severe asthma beyond the guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:47.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2021 2021 [Cited 2021 Julio 14]. Available in: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
11. O'Toole J, Mikulic L, Kaminsky DA. Epidemiology and pulmonary physiology of severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:425-438.
12. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J.* 2020;55(3):1901633.
13. Larenas-Linnemann D, Gochicoa-Rangel L, Macías-Weinmann A, Soto-Ramos M, Luna-Pech JA, Elizondo-Ríos A, *et al.* Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en asma 2020. *Rev Alerg Mex.* 2020;67:s1-s25.
14. King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: we've only just started. *Respirology.* 2018;23:262-271.
15. Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscoulet L, Salles-Rojas A, Guzmán-Valderrábano C, Silva-Cerón M, Benítez-Pérez R, *et al.* Functional respiratory evaluation in the COVID-19 era: the role of pulmonary function test laboratories. *Rev Invest Clin.* 2020;73:10.24875/RIC.20000250.
16. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. 2019. Available in: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
17. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía Española Para el Manejo del Asma. 2020. Available in: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
18. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory Care.* 2018;63:655-670.
19. Guerrero PF, Marengo AP, Villabona Artero C. The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(11):1175-1181.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



# Fármacos de reposicionamiento y fármacos específicos en fase preclínica para la COVID-19

## Repositioning drugs and specific drugs in preclinical phase for COVID-19

Carlos Francisco Cabrera-Sánchez,\* J. Yureri Sánchez-Godínez,<sup>†,§</sup> Yolanda González<sup>§</sup>

\*Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México; <sup>†</sup>Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; <sup>§</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** El reposicionamiento de fármacos es una actividad que se realiza comúnmente por los laboratorios, y consiste en el uso comercial de un fármaco para un fin distinto para el que fue investigado o aprobado. En 2019 inició la pandemia de la COVID-19 causada por un nuevo virus, el SARS-CoV-2, un virus para el cual la población humana no tiene inmunidad, y tampoco se cuenta con un tratamiento eficaz. Como primera estrategia para tratar a los pacientes gravemente enfermos, se reposicionaron los fármacos que mostraban al menos teóricamente ser efectivos contra el SARS-CoV-2 para uso de emergencia. Una vez que se tuvieron resultados de los estudios clínicos, se evaluó su efectividad en la prevención de casos graves y/o mortales, si el fármaco mostraba una efectividad significativa, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió la recomendación correspondiente para su uso, de lo contrario se emite la alerta de suspender su uso para la COVID-19. En esta revisión se describen los fármacos que se han reposicionado siguiendo este proceso así como los nuevos fármacos específicos para el SARS-CoV-2 que se encuentran en fase experimental y preclínica.

**Palabras clave:** Reposicionamiento de fármacos, uso de emergencia, COVID-19, SARS-CoV-2.

**ABSTRACT.** Drug repositioning is an activity commonly performed by laboratories, and consists of the commercial use of a drug for a different purpose for which it was investigated or approved. In 2019, the COVID-19 pandemic began, caused by a new virus, SARS-CoV-2, a virus for which the human population has no immunity, and for which there is no effective treatment. As a first strategy to treat severely ill patients, drugs were repositioned for emergency use if they were shown to be at least theoretically effective against SARS-CoV-2. Once the results of the clinical studies were available, their effectiveness in preventing severe and/or fatal cases was evaluated. If the drug showed significant effectiveness, the World Health Organization (WHO) issued a recommendation for its use, otherwise a warning was issued to discontinue its use for COVID-19. This review describes the drugs that have been repositioned following this process, as well as the new SARS-CoV-2 specific drugs that are in experimental and preclinical phases.

**Keywords:** Drug repositioning, emergency use, COVID-19, SARS-CoV-2.

## INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es el causante de la pandemia que inició en 2019, es un virus nuevo para el cual los humanos no tienen inmunidad, surgió por el salto entre especies (murciélago-humano), y para el cual tampoco se cuenta con un tratamiento efectivo. Debido a la emergencia del SARS-CoV-2 se propuso una serie de fármacos llamados de reposicionamiento para evaluar su efectividad contra el virus por medio de estudios clínicos a nivel global, incluyendo los hospitales de nuestro país.

Los fármacos de reposicionamiento, también conocidos como la reorientación de fármacos o el reperfilado de fármacos, se definen como la identificación de nuevos usos para fármacos existentes. Su estudio y su uso se han realizado desde hace varias décadas, ya que se reducen los riesgos y costes de desarrollo así como los fallos relacionados con la seguridad, ya que estos fármacos tienen un desarrollo de formulación bien conocido, así como los datos de farmacocinética y farmacodinamia, reduciendo todo el proceso entre tres y 12 años,<sup>1</sup> por lo que durante

### Correspondencia:

**Dra. Yolanda González**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

**Correo electrónico:** ygonzalez@iner.gob.mx

Recibido: 23-VII-2021; aceptado: 21-IX-2021.

**Citar como:** Cabrera-Sánchez CF, Sánchez-Godínez JY, González Y. Fármacos de reposicionamiento y fármacos específicos en fase preclínica para la COVID-19. *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 258-268. <https://dx.doi.org/10.35366/103451>

la pandemia por la COVID-19 fue la principal estrategia. En situaciones normales se tendría que hacer el estudio previo de reposicionamiento; sin embargo, debido al creciente número de pacientes que enfermaban con gravedad, se aprobó su estudio de emergencia para estos pacientes.<sup>1</sup>

Los fármacos de reposicionamiento en la actualidad son amplios, y entre ellos se encuentra la ivermectina. Es un fármaco antiparasitario que fue aprobado inicialmente en humanos en 1987 para tratar por vía oral la oncocercosis causada por el parásito *Onchocerca volvulus*. Posteriormente, se han realizado investigaciones para su uso en el tratamiento del cáncer y es uno de los fármacos de emergencia que se utilizó para tratar al SARS-CoV-2 con resultados variables.<sup>2</sup>

Los análisis clínicos se realizan en tiempo real a nivel global, y de acuerdo con estos datos se generan las recomendaciones de su uso, o su desuso con base en su marginal o nula efectividad (por ejemplo, la hidroxicloroquina) y surgen nuevas propuestas de fármacos para su evaluación (como el remdesivir, el plasma de pacientes convalecientes, etcétera). Actualmente continúa este proceso que involucra la evaluación de la efectividad de los fármacos de reposicionamiento, la generación de la información clínica de su eficacia y el surgimiento de las guías para su administración, actualizando los esquemas de tratamiento. Aquí describimos el proceso de reposicionamiento de los principales fármacos autorizados por la OMS, la evaluación de su efectividad y su aprobación para su uso en pacientes con COVID-19. Adicionalmente, describimos los fármacos específicos que se encuentran en fase experimental o fase preclínica contra el SARS-CoV-2.

## ESPECTROS CLÍNICOS DE LA COVID-19

Al igual que en otras enfermedades virales, en la COVID-19 se presenta un espectro de síntomas que va desde asintomáticos hasta enfermedad grave o mortal. La mayoría de los pacientes presentan fiebre (83-99%), tos (59-82%), cansancio (44-70%), anorexia (40-84%), disnea (31-40%) y mialgias (11-35%). También se han descrito otros síntomas inespecíficos como dolor de garganta, congestión nasal, cefaleas, diarrea, náuseas y vómitos. Asimismo, se han descrito anosmia (pérdida del olfato) y ageusia (pérdida del gusto) antes del inicio de los síntomas respiratorios.<sup>3</sup>

Las personas mayores, y los pacientes inmunodeprimidos en particular, pueden presentar síntomas atípicos como cansancio, disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, pérdida de apetito, síndrome confusional agudo y ausencia de fiebre.<sup>3</sup>

La clasificación de estos espectros es importante desde el punto de vista farmacológico, ya que dependiendo de su evolución se ajustará el tratamiento requerido. En la

*Tabla 1* se muestran de manera general las clasificaciones y el manejo del paciente de acuerdo a la severidad de la enfermedad con base en las guías internacionales y nacionales reportadas.<sup>3-5</sup>

## EL SARS-COV-2

La diferencia con la pandemia de influenza de 2009 es que esta nueva pandemia es causada por un virus para el cual no existe un tratamiento farmacológico específico, ni se contaba con una vacuna, por lo que conocer su estructura y la fisiopatología es esencial para implementar medidas de control con el uso de fármacos de reposicionamiento hasta que se cuente con un fármaco eficaz y específico. El SARS-CoV-2 es un virus que pertenece a la subfamilia *coronavirinae* en la familia *coronaviridae*, del linaje  $\beta$ -coronavirus 2B, el genoma de los CoV (27-32 kb) es un ARN de sentido positivo de una sola cadena (ARNs +), el cual comparte una homología de secuencia de 80% con el SARS-CoV-1 y una homología de secuencia de 50% con *Middle East Respiratory Syndrome (MERS) -CoV*.<sup>6-10</sup>

En el SARS-CoV-2, la proteína de la nucleocápside (N) formó la cápside fuera del genoma, el genoma está empaquetado en una envoltura que está asociada con tres proteínas estructurales: proteína de membrana (M), glicoproteína de pico o espiga (S) y proteína de envoltura (E).<sup>6,8-10</sup>

La entrada de coronavirus en las células huésped está mediada por la proteína S, por lo que es el principal objetivo para los tratamientos antivirales. Para entrar en las células huésped se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células del hospedero a través del dominio de unión al receptor (RBD) siendo este receptor otro blanco terapéutico importante.<sup>6,8-10</sup>

El SARS-CoV-2 infecta las células del hospedero a través de una interacción con la molécula ACE2. La escisión y activación de la proteína de pico o espiga (S) se da a través de la proteasa TMPRSS2, ésta es una proteasa de la célula huésped y es esencial para la entrada viral. A continuación se lleva a cabo un proceso de endocitosis, esta segunda fase permite que el virus entre en la célula huésped y que posteriormente inicie el proceso de replicación y la liberación de los viriones fuera de la célula infectada para infectar nuevas células y así continuar con el ciclo de infección. El SARS-CoV-2 contiene células presentadoras de antígenos (APC), las cuales se adhieren a las células detriticas del huésped, lo que resulta en la activación de los macrófagos con la producción descontrolada de citocinas proinflamatorias (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.), esta reacción es llamada «tormenta de citosinas», la cual deteriora el revestimiento de las células epiteliales y al llegar a la circulación sanguínea causa daño a otros órganos.<sup>8-11</sup>

Tabla 1: Clasificación general de los espectros de la COVID-19.

Enfermedad leve		Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19, pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia
Enfermedad moderada	<b>Neumonía</b>	<b>Adolescente o adulto</b> con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente <b>Niño</b> con signos clínicos de neumonía no grave (tos o dificultad para respirar más taquipnea o tiraje costal) y sin signos de neumonía grave. Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: $\geq 60$ ; 2-11 meses: $\geq 50$ ; 1-5 años: $\geq 40$
Enfermedad grave	<b>Neumonía grave</b>	<b>Adolescente o adulto</b> con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$ con aire ambiente <b>Niño</b> con signos clínicos de neumonía (tos o dificultad para respirar) más alguno de los siguientes: • Cianosis central o $SpO_2 < 90\%$ ; grave dificultad para respirar (por ejemplo, taquipnea, gemidos, tiraje costal muy intenso); signos generales de peligro: incapaz de mamar o beber, aletargado, inconsciente o con convulsiones (55.56) • Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: $\geq 60$ ; 2-11 meses: $\geq 50$ ; 1-5 años: $\geq 40$
Enfermedad crítica	<b>Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)</b>	<b>Inicio:</b> en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes <b>Radiología torácica</b> (radiografía, tomografía computarizada o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales que no se explican totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos <b>Origen de los infiltrados pulmonares:</b> insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo, es necesaria una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o edema <b>Oxigenación deficiente en adultos:</b> • SDRA leve: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) <sup>a</sup> • SDRA moderado: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) <sup>a</sup> • SDRA grave: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) <sup>a</sup> <b>Oxigenación deficiente en niños:</b> Anótese el ISO y el IO <sup>c</sup> . De ser posible, se utilizará el IO. Si no se dispone de la $PaO_2$ , se reducirá gradualmente la $FiO_2$ para mantener la $SpO_2 \leq 97\%$ a fin de calcular el ISO o la razón $SpO_2/FiO_2$ • Ventilación binivel <sup>3</sup> (ventilación no invasiva o CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ con mascarilla facial: $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ o $SpO_2/FiO_2 \leq 284$ • SDRA leve (con ventilación invasiva): $4 \leq IO < 8$ o $5 \leq ISO < 7.5$ • SDRA moderado (con ventilación invasiva): $8 \leq IO < 16$ o $7.5 \leq ISO < 12.3$ • SDRA grave (con ventilación invasiva): $IO \geq 16$ o $ISO \geq 12.3$
Enfermedad crítica	<b>Septicemia</b>	<b>Adultos:</b> disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una disregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental, disnea o taquipnea, $SpO_2$ baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia <b>Niños:</b> infección presunta o demostrada y $\geq 2$ criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en función de la edad, uno de los cuales debe consistir en anomalías de la temperatura o del número de leucocitos
	<b>Choque séptico</b>	<b>Adultos:</b> lactato sérico > 2 mmol/L e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una TA media $\geq 65 \text{ mmHg}$ <b>Niños:</b> hipotensión (TA sistólica < 5. <sup>o</sup> centil o > 2 desviaciones típicas por debajo del valor normal para la edad) o dos o tres de los siguientes: alteración del estado mental; bradicardia o taquicardia (< 90 o > 160 lpm en lactantes y < 70 o > 150 lpm en niños); relleno capilar prolongado (> 2 s o pulso débil); taquipnea; piel fría o jaspeada o erupción petequeal o purpúrica; lactato elevado; oliguria; hipotermia o hipotermia

Si la altitud es superior a 1,000 m, el factor de corrección se calculará con la fórmula:  $PaO_2/FiO_2 \times$  presión barométrica/760. <sup>a</sup> Cuando no se dispone de la  $PaO_2$ , una  $SpO_2/FiO_2 \leq 315$  sugiere SDRA (incluso en pacientes sin ventilación mecánica). El IO (índice de oxigenación) es una medición invasiva de la gravedad de la insuficiencia respiratoria hipoxémica que se puede utilizar para pronosticar los desenlaces clínicos en pacientes pediátricos. Se calcula multiplicando la  $FiO_2$  por la presión media en las vías respiratorias (en mmHg), y dividiendo por la  $PaO_2$  (en mmHg). El ISO (índice de saturación de oxígeno) es una medición no invasiva que ha demostrado ser un marcador indirecto fiable del IO en niños y adultos con insuficiencia respiratoria. Se calcula como el IO, pero sustituyendo la  $PaO_2$  por la  $SpO_2$ , medida por pulsioximetría. Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: temperatura anormal (> 38.5 o < 36 °C); taquicardia o bradicardia según la edad si es < un año; taquipnea según la edad o necesidad de ventilación mecánica; recuento anormal de leucocitos para la edad o > 10% cayaados.  
SDRA = Síndrome de dificultad respiratoria aguda, PEEP = presión telesirotatoria positiva, CPAP = presión positiva continua en las vías respiratorias, ISO = índice de saturación de oxígeno con el empleo de  $SpO_2$ , IO = índice de oxigenación,  $PaO_2$  = presión parcial de oxígeno arterial,  $FiO_2$  = fracción inspiratoria de oxígeno,  $SpO_2$  = saturación de oxígeno, TA = tensión arterial, lpm = latidos por minuto.<sup>4</sup>

## FÁRMACOS DE REPOSICIONAMIENTO Y SU EFECTIVIDAD

### Fármacos que actúan sobre el sistema inmunológico

#### *Anticuerpos neutralizantes*

El plasma de pacientes que se han recuperado de COVID-19 contiene anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 que pueden ayudar a neutralizar al virus y modificar la respuesta inflamatoria.<sup>12</sup>

El 23 de agosto de 2020 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió una EUA (autorización de uso de emergencia) para plasma de convalecencia para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 sobre la base de evaluaciones indirectas retrospectivas de la eficacia generada a partir de un gran Programa de Acceso Ampliado (EAP). El EAP permitió el uso de plasma convaleciente independientemente de su título. El panel (NIH) revisó los análisis del EAP y determinó que los datos no eran suficientes para establecer la eficacia o seguridad del plasma de convalecencia COVID-19 debido a posibles factores de confusión, la falta de aleatorización y falta de un grupo de control no tratado.<sup>12</sup>

A nivel nacional, aún no se sabe a ciencia cierta si el plasma convaleciente será un tratamiento efectivo contra COVID-19, pero en estudios de otros países ha resultado efectivo.<sup>13</sup> Debido a que no hay tratamiento específico para COVID-19, se está permitiendo el uso de emergencia del plasma convaleciente exclusivamente como agente terapéutico en investigación para tratar COVID-19 bajo los lineamientos emitidos por la Secretaría de Salud a través de la colaboración conjunta del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (Tabla 1).<sup>13</sup>

#### *Bamlanivimab/Etesevimab*

Bamlanivimab (también conocido como LY-CoV555 y LY3819253) es un anticuerpo monoclonal neutralizante que se dirige al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del SARS-CoV-2. Etesevimab (también conocido como LY-CoV016 y LY3832479) es otro anticuerpo monoclonal neutralizante que se une a un epítipo en el RBD de la proteína S del SARS-CoV-2.<sup>12,14,15</sup>

La autorización del uso de emergencia para bamlanivimab + etesevimab se basó en datos de varios estudios, incluido el «bloqueo de la adhesión viral y la entrada de células con anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2» BLAZE-1 y ensayos BLAZE-4. En el ensayo de fase 3 BLAZE-1, un ensayo aleatorio que incluyó a 1.035 participantes de alto riesgo, el criterio principal de valoración fue la pro-

porción de participantes que tuvieron una hospitalización relacionada con COVID-19 (definida como  $\geq 24$  horas de cuidados intensivos) o que murieron por cualquier causa antes del día 29. En comparación con los que recibieron placebo, los participantes que recibieron bamlanivimab 2.800 mg + etesevimab 2.800 mg tuvieron 5% de reducción absoluta y una reducción relativa del 70% en hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 o muerte por cualquier causa (Tabla 1).<sup>12,16,17</sup>

#### *Casirivimab/imdevimab*

Casirivimab (anteriormente REGN10933) e imdevimab (anteriormente REGN10987) son anticuerpos monoclonales humanos recombinantes que se unen a epítipos no superpuestos de la proteína S RBD del SARS-CoV-2.<sup>12,14,15</sup>

La recomendación para el uso de casirivimab + imdevimab se basa en los resultados de la fase 3 del estudio R10933-10987-COV-2067 (la información de este estudio está disponible actualmente sólo en una publicación de prensa, y no hay una preimpresión o publicación revisada por pares). Este ensayo comparó a 1,355 participantes que recibieron casirivimab 1,200 mg + imdevimab 1,200 mg contra 1,341 participantes que recibieron placebo. Las hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 o la muerte por cualquier causa fueron reportadas en 18 de 1,355 participantes (1.3%) en el brazo de casirivimab + imdevimab y en 62 de 1,341 participantes (4.6%) en el brazo de placebo ( $p < 0.0001$ ). Esto representa una reducción absoluta de 3.3 y 71% de reducción relativa de hospitalización o muerte en los participantes del tratamiento con casirivimab + imdevimab.<sup>12,18,19</sup>

Dos productos de anticuerpos monoclonales combinados anti-SARS-CoV-2: bamlanivimab + etesevimab y casirivimab + imdevimab han sido recibidos como uso de emergencia por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en pacientes ambulatorios con alto riesgo de progresión. En estudios de laboratorio, algunas variantes del SARS-CoV-2 de interés o preocupación que albergan ciertas mutaciones han reducido notablemente la susceptibilidad a bamlanivimab y pueden tener menor sensibilidad a etesevimab y casirivimab. La susceptibilidad *in vitro* reducida a ambos anticuerpos en un régimen combinado es actualmente poco común.<sup>12,18,19</sup>

Los pacientes que presentan COVID-19 en su espectro grave, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica que conduce a lesión y disfunción de múltiples órganos. Se ha propuesto que los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides podrían prevenir o mitigar estos efectos inflamatorios que causan daño tisular.<sup>12</sup>

La seguridad y eficacia de la terapia combinada de corticosteroides y un agente antiviral dirigido a pacientes

SARS-CoV-2 para el tratamiento de la COVID-19 no se han estudiado en ensayos clínicos, y existen razones teóricas por las que dicha combinación terapéutica puede ser beneficiosa en pacientes con enfermedad grave.<sup>12</sup>

Las recomendaciones sobre el uso de corticosteroides para COVID-19 se basan en gran medida en datos del RECOVERY trial, un gran ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en el Reino Unido. Este ensayo comparó pacientes hospitalizados que recibieron hasta 10 días de dexametasona con los que recibieron la atención estándar. La mortalidad a los 28 días fue menor entre los pacientes que fueron aleatorizados a recibir dexametasona que entre los que recibieron la atención estándar.<sup>12,20</sup>

Este beneficio fue observado en pacientes que recibieron ventilación mecánica o requirieron oxígeno suplementario en el momento de la inscripción. No se observó beneficio de la dexametasona en pacientes que no requirieron oxígeno suplementario en el momento de la inscripción.<sup>12</sup>

### *Dexametasona*

Es un fármaco inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación y de la respuesta inmunológica. Por tanto, reducen la vasodilatación y el exudado líquido típico de los procesos inflamatorios, la actividad leucocitaria, la agregación y degranulación de los neutrófilos, la liberación de enzimas hidrolíticas por los lisosomas, etcétera. Ambas acciones se deben a la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A2, enzima encargada de liberar los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos.<sup>5,21,22</sup>

Se recomienda bajo estricto seguimiento de control de infecciones y farmacovigilancia, y siempre de acuerdo con los criterios descritos en el estudio original. Para pacientes hospitalizados por infección confirmada por SARS-CoV-2 o con sospecha clínica de COVID-19 que requieran de oxigenación suplementaria o estén en ventilación mecánica. No se indicará en pacientes ambulatorios o en quienes no requieran de oxígeno suplementario.<sup>23</sup> De manera internacional, las guías de tratamiento para la COVID-19 de la *National Institutes of Health* (NIH) proponen que de no estar disponible dexametasona, se pueden usar de manera alternativa otros glucocorticoides como prednisona, metilprednisolona o hidroclorotiazida.<sup>12</sup>

### *Baricitinib*

Es un inhibidor oral de JAK que es selectivo para JAK1 y JAK2 y está aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide. Este fármaco puede modular las respuestas inflamatorias posteriores a través de la inhibición de JAK1/JAK2 y ha mostrado una inhibición dependiente de la

dosis de STAT3 inducida por IL-6 fosforilación. El baricitinib ha postulado efectos antivirales al bloquear el síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) de ingresar e infectar las células pulmonares.<sup>12</sup>

El ensayo ACTT-2 multicéntrico, aleatorizado y doble ciego comparó (asignación 1: 1) Baricitinib oral 4 mg al día (hasta 14 días o hasta el alta hospitalaria) versus placebo, ambos administrados en combinación con remdesivir IV (durante 10 días o hasta el alta hospitalaria). En la cohorte general, el tiempo medio de recuperación fue más corto en el grupo de baricitinib más remdesivir (siete días) que en el grupo placebo más remdesivir. La mejora en las categorías ordinales en el día 15 fue un criterio de valoración secundario clave y nuevamente, el baricitinib demostró un beneficio significativo sólo en el subgrupo de pacientes que requerían flujo alto oxígeno o ventilación no invasiva.<sup>12</sup>

El panel (recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19) no recomienda el uso de baricitinib, a menos que sea en un ensayo clínico controlado debidamente autorizado por los comités de investigación y de ética en investigación correspondientes debido a su amplio efecto inmunosupresor.<sup>23</sup>

### *Ruxolitinib*

Es un inhibidor oral de JAK selectivo para JAK1 y JAK2 que está aprobado actualmente para mielofibrosis, policitemia vera y enfermedad aguda de injerto contra huésped. Al igual que el baricitinib, puede modular respuestas inflamatorias posteriores a través de la inhibición de JAK1/JAK2 y ha exhibido dosis dependiente inhibición de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6. Ruxolitinib también ha postulado efectos antivirales impidiendo que el SARS-CoV-2 ingrese e infecte las células pulmonares.<sup>24</sup>

Un ensayo de fase 2 pequeño, simple ciego, aleatorizado y controlado en pacientes con COVID-19 en China comparó ruxolitinib 5 mg por vía oral dos veces al día (n = 20) con placebo (administrado como vitamina C 100 mg; n = 21), ambos administrados en combinación con la terapia SOC (control de asistencia estándar). Hubo más pacientes en el grupo con ruxolitinib que en el grupo de placebo que tuvieron una mejoría radiográfica en las exploraciones de tomografía computarizada del tórax en el día 14 (90% para ruxolitinib frente a 61.9% para placebo; p = 0.05) y un tiempo de recuperación más corto desde la linfopenia inicial (cinco días para ruxolitinib frente a ocho días para placebo; p = 0.03) cuando estaba presente.<sup>12</sup>

En México se llevó a cabo un estudio de un caso clínico de una paciente de 32 años con diagnóstico de neumonía por COVID-19 bajo tratamiento con ruxolitinib por 14 días. Los autores concluyen que ruxolitinib demostró ser una opción segura y eficiente en el manejo del paciente

con neumonía por SARS-CoV-2 al limitar el síndrome de liberación de citocinas evidenciado por la evolución clínica y marcadores de inflamación.<sup>25</sup>

### Tofacitinib

Tofacitinib es el inhibidor de JAK prototípico, predominantemente selectivo para JAK1 y JAK3, con una modesta actividad contra JAK2 y como tal, puede bloquear la señalización de las citocinas de cadena gamma (p. ej. IL-2, IL-4) y proteínas gp 130 (p. ej. IL-6, IL-11, interferones). Es un agente oral aprobado por primera vez por la FDA para tratamiento de la artritis reumatoide y se ha demostrado que disminuye los niveles de IL-6 en pacientes con esta enfermedad.<sup>11,26</sup>

Pfizer y BioNTech establecieron recientemente un acuerdo de colaboración para desarrollar conjuntamente una posible vacuna contra la COVID-19, publicando dos nuevos estudios que ayudan a comprender la interacción entre *S. pneumoniae*, el SARS-CoV-2 y los estudios del inhibidor JAK tofacitinib en pacientes con neumonía relacionada con la COVID-19. Un estudio independiente de fase 2 sobre el uso de tofacitinib, un inhibidor oral de Janus, Kinasa (JAK) en pacientes con neumonía intersticial por SARS-CoV-2, está por iniciarse en Italia. El estudio cuenta con el apoyo de una subvención de Pfizer.<sup>27</sup>

Pfizer también está en conversaciones con otras instituciones para discutir sobre otros estudios adicionales que incluyan al tofacitinib y probablemente otros moduladores inmunológicos. Es importante señalar que el tofacitinib no está actualmente aprobado para este uso y no debe utilizarse en pacientes con una infección activa grave.<sup>27</sup>

### Acalabrutinib

Acalabrutinib es un inhibidor de BTK oral de segunda generación que está aprobado por la FDA para tratar las células B neoplasias malignas (es decir, leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, linfoma de células del manto). Se propone el uso de acalabrutinib en pacientes con COVID-19 porque puede modular la señalización que promueve la inflamación.<sup>12</sup> Los datos sobre acalabrutinib se limitan a los resultados de una serie de casos retrospectivos de 19 pacientes con COVID-19 grave. La evaluación de los datos para discernir cualquier beneficio clínico está limitada por el pequeño tamaño de la muestra y falta de un grupo de control.<sup>12</sup>

La farmacéutica AstraZeneca iniciará una investigación clínica que evite a pacientes de coronavirus llegar a la intubación. El estudio en el que podría participar México se basa en la evaluación del fármaco acalabrutinib, un tratamiento que se aprobó este año para linfomas, el cual también se está evaluando en Estados Unidos y algunos países de Europa para el COVID-19.<sup>28</sup>

Los fármacos de reposicionamiento usados en las diferentes fases o espectros de la enfermedad se muestran en la *Figura 1*. El blanco terapéutico de cada fármaco se muestra en la *Figura 2*.

## FÁRMACOS DE REPOSICIONAMIENTO CONTRA EL VIRUS

### Antivirales

Remdesivir es un profármaco nucleótido intravenoso de un análogo de la adenosina. Remdesivir se une a la polimerasa del ARN viral dependiente de ARN e inhibe la replicación viral mediante la terminación prematura del ARN transcripción. Ha demostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2.<sup>12,29</sup>

En un modelo de macaco Rhesus con infección por SARS-CoV-2, el tratamiento con remdesivir se inició poco después de la inoculación; los animales tratados con remdesivir tenían niveles más bajos de virus en los pulmones y menos daño pulmonar que los animales de control.<sup>12,30</sup>

Remdesivir está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos y pediátricos hospitalizados. Remdesivir deberá ser administrado en un hospital o en un entorno de atención médica que pueda brindar un nivel de atención similar a un paciente hospitalizado.<sup>12</sup>

A partir del mes de marzo (2021), la COFEPRIS autorizó el uso de emergencia de remdesivir. La autorización de la COFEPRIS indica que el remdesivir es exclusivo para uso nosocomial de alta especialidad en casos tempranos de la COVID-19, aconsejando una vigilancia continua de la salud integral del paciente durante y después de su uso.<sup>31</sup>

### Favipiravir

Actúa como un inhibidor de la ARN polimerasa. Favipiravir es metabolizado a favipiravir ribosiltrifosfato (favipiravir RTP) que inhibe selectivamente la ARN polimerasa (ARN-dependiente de ARN polimerasa) del virus de la influenza previniendo la replicación viral.<sup>5,32,33</sup>

En un ensayo clínico sobre favipiravir para el tratamiento de COVID-19 realizado por la *Clinical Medical Research Center of the National Infectious Diseases* y el *Third People's Hospital of Shenzhen* se obtuvieron resultados prometedores en 80 pacientes (incluido el grupo experimental y el grupo de control) tratados con favipiravir; se observó mayor acción antiviral que con lopinavir/ritonavir.<sup>34</sup> Su uso debe considerarse únicamente bajo protocolo de investigación y/o como uso compasivo.<sup>5</sup>

## Lopinavir/ritonavir

La replicación de SARS-CoV-2 depende de la escisión de poliproteínas en un ARN dependiente ARN polimerasa y una helicasa. Dos proteasas son responsables de esta escisión: similar a la 3-quimotripsina proteasa (3CLpro) y proteasa similar a la papaína (PLpro).<sup>12</sup>

Solidarity fue un ensayo controlado aleatorio de etiqueta abierta que incluyó a pacientes hospitalizados con COVID-19 en 405 hospitales en 30 países. El estudio incluyó varios brazos; en un brazo, los participantes recibieron lopinavir/ritonavir. El grupo de control de este brazo incluyó a personas que estaban aleatorizados en el mismo sitio y en el mismo momento que podrían haber recibido lopinavir/ritonavir, pero recibieron el cuidado estándar en su lugar.<sup>12</sup>

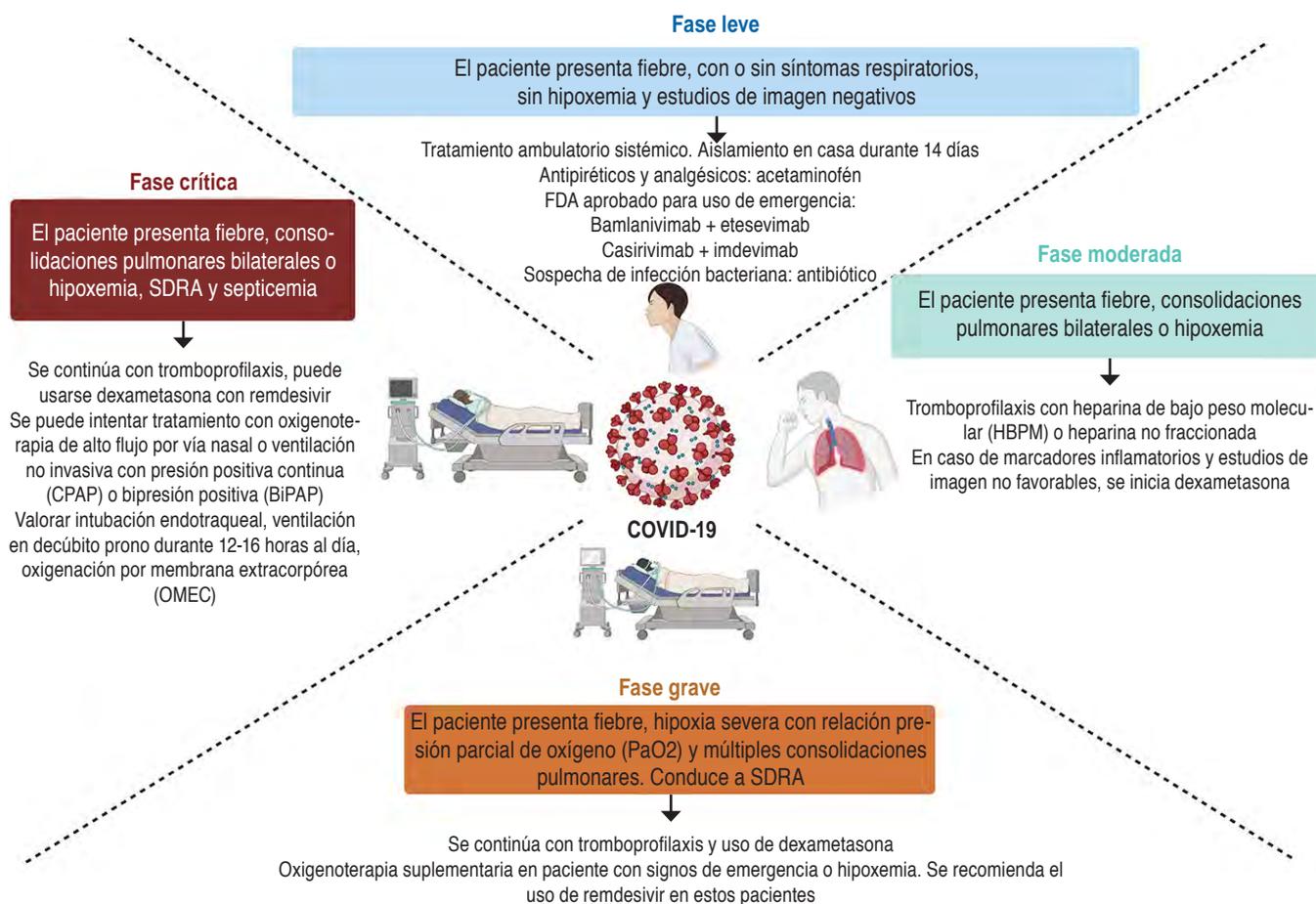
No hubo diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria con un análisis de dos brazos; 148 pacientes (9.7%) en el grupo de lopinavir/ritonavir y 146 pacientes (10.3%)

en el grupo de atención estándar habían fallecido para el día 28. Entre los pacientes hospitalizados, lopinavir/ritonavir no disminuyó la mortalidad intrahospitalaria ni el número de pacientes que progresaron a ventilación mecánica en comparación con el estándar de atención.<sup>12</sup> Los blancos terapéuticos que tienen estos fármacos se muestran en la *Figura 2*.

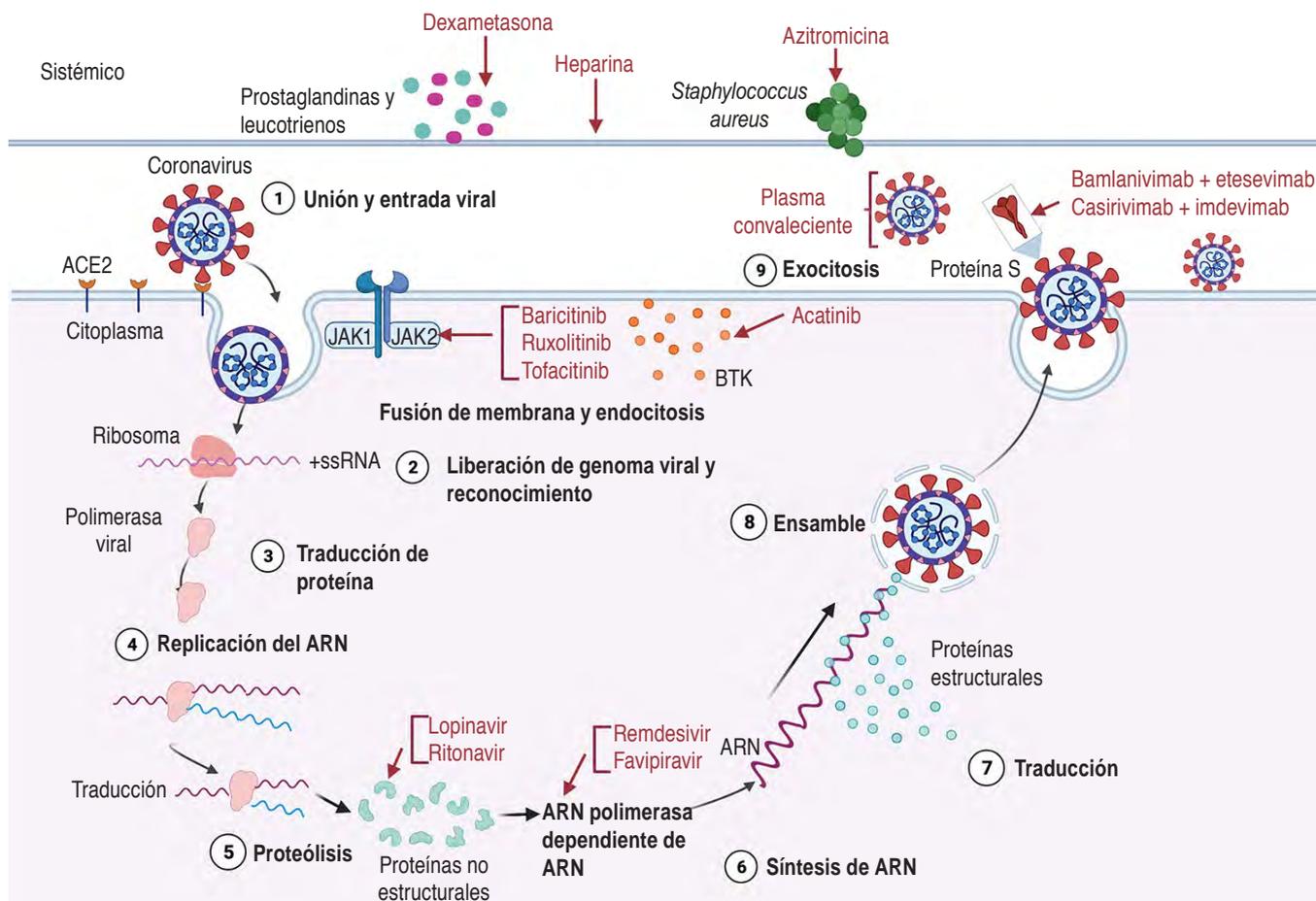
## OTROS FÁRMACOS

### Anticoagulantes

La infección por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y el síndrome resultante COVID-19 se ha asociado con inflamación y un estado protrombótico, con aumento de la fibrina, los productos de degradación de la fibrina, el fibrinógeno y los dímeros-D. En algunos estudios las elevaciones en estos marcadores se han asociado con peores resultados clínicos. Varios estudios



**Figura 1:** Fármacos usados de acuerdo a la fase de la enfermedad. La enfermedad COVID-19 se clasifica en cuatro fases (fase leve, fase moderada, fase grave y fase crítica). En esta imagen se presentan los síntomas de cada fase de la enfermedad y el tratamiento recomendado. FDA = Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, SDRA = Síndrome de dificultad respiratoria aguda.



**Figura 2:** Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y sitios de acción de fármacos de reposicionamiento contra COVID-19. Representación del ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y el blanco de acción de los fármacos que se encuentran en estudio para su uso de emergencia (en rojo). +ssRNA (por sus siglas en inglés single stranded RNA, ARN de sentido positivo de una sola cadena); ssRNA (por sus siglas en inglés single stranded RNA, ARN de una sola cadena); ARN = ácido ribonucleico.

han informado incidencias variables de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con COVID-19. Un metaanálisis de estudios en pacientes hospitalizados con COVID-19 encontró una prevalencia de TEV de 14.1%.<sup>12</sup>

Un metaanálisis realizado por un panel de directrices de la Sociedad Estadounidense de Hematología comparó la probabilidad de sangrado y resultados trombóticos en pacientes con COVID-19 tratados con dosis profilácticas anticoagulación versus en los tratados con anticoagulación de dosis intermedia o terapéutica. En pacientes críticamente enfermos, la anticoagulación de dosis intermedia o terapéutica se asoció con una menor probabilidad de embolia, pero mayor probabilidad de hemorragia grave.<sup>12</sup>

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular (HBPM), con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 Daltons, en la que se han disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio, posee una actividad anti-Xa

elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3.6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica.<sup>5</sup>

Todos los pacientes con COVID-19 hospitalizados requieren profilaxis antitrombótica, ya que todos cumplen con los criterios de Padua e Improve, que se asocia a un beneficio ya establecido con el uso de profilaxis.<sup>23</sup>

El uso de anticoagulantes se centra en la discusión sobre la dosis de heparina a utilizar con base en el riesgo trombótico, tomando en cuenta el riesgo hemorrágico, la funciones renal y hepática así como la cuenta plaquetaria.<sup>23</sup>

### Antibióticos

Azitromicina es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos. La molécula se sintetiza incorporando

un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de eritromicina A. El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50S ribosómica y por tanto, la inhibición de la translocación de péptidos.<sup>5</sup>

En una serie de casos de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado, de los cuales 26% recibió atención en la UCI, les fueron administrados diversos tratamientos, incluidos oseltamivir (89.9%), glucocorticoides (44.9%), inhalación de oxígeno (76.8%), ventilación mecánica no invasiva (10.9%) y ventilación mecánica invasiva (12.3%). También se administraron terapias antibacterianas, que incluyen moxifloxacino (64.4%), ceftriaxona (24.6%) y azitromicina (18.1%). En el momento de la última observación, 34.1% de los pacientes habían sido dados de alta, 4.3% habían muerto y 61.6% seguían hospitalizados; la mediana de la estancia hospitalaria fue de 10 días (para quienes fueron dados de alta al momento del informe); sin embargo, la eficacia específica de la azitromicina no fue medida.<sup>5</sup> Se recomienda utilizar cuando existe neumonía por organismos sensibles.<sup>5</sup> El blanco terapéutico que tienen estos fármacos se muestra en la *Figura 2*.

### FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SARS-COV-2 EN FASE EXPERIMENTAL

A lo largo de esta pandemia se han realizado esfuerzos para encontrar un tratamiento específico y efectivo para tratar la COVID-19; sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos aún no existe una terapia específica contra esta enfermedad, aunque hay algunos candidatos que aún se encuentran en fase experimental como:

#### Productos naturales bioactivos

Se han descrito compuestos bioactivos que poseen propiedades anti-SARS-CoV, o que han demostrado ser eficaces contra el SARS-CoV, por lo que ha surgido interés en retomar estos posibles tratamientos contra el SARS-CoV-2. Un ejemplo son los derivados de quinonametido triterpeno como inhibidores de 3CLpro del SARS-CoV, el 3CLpro del SARS-CoV, también llamado proteasa principal (Mpro), que tiene un papel importante en la replicación viral<sup>35,36</sup> (*Tabla 1*).

#### Control de la modificación del ARN específico del virus en COVID-19

La metilación es un mecanismo de protección del ARN en los coronavirus, y desempeña un papel en la transcripción del ARN viral así como en la estabilidad, replicación y evasión de la respuesta inmunitaria del huésped.<sup>37</sup>

Los virus de ARN han desarrollado mecanismos para generar estructuras de coraza a través de la metilación, y tienen como función el empalme de preARNm, la exportación de ARNm, la estabilidad del ARN, el inicio de la traducción, y como mecanismo de escape del sistema inmunológico innato del huésped.

Los ARNm con el extremo 5' acorazado se producen a través de varios pasos, la (guanina-N7)-metiltransferasa (N7-MTasa) coronaviral tiene un papel en el procesamiento del ARN de los coronavirus para producir la estructura cap-0 (m7GpppN). Esta enzima se ha propuesto como blanco para los nuevos fármacos antivirales.<sup>37</sup>

#### Enzalutamida

La enzalutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos (AR), se une a AR, reduce la eficiencia de su translocación desde el citoplasma al núcleo y altera la vía de señalización mediada por AR.<sup>38</sup>

La serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) desempeña un papel esencial en la entrada del SARS-CoV-2 en las células del huésped. Se ha demostrado que la glicoproteína de espiga (S) del SARS-CoV-2 y su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) participan en la entrada del SARS-CoV-2 a las células del hospedero, y la proteína S del SARS-CoV-2 es procesada por la TMPRSS2. Se ha descrito que tanto el SARS-CoV-2 como el SARS-CoV, incluso el virus de H1N1, también emplean la TMPRSS2 para la entrada viral.

Por lo cual, la enzalutamida se ha propuesto como un prometedor fármaco de reposicionamiento para inhibir la infección por el SARS-CoV-2e, ya se han iniciado varios ensayos clínicos para evaluar la eficacia terapéutica de la enzalutamida en pacientes con COVID-19 (ClinicalTrials.gov; NCT04475601 y NCT04456049). Aunque la enzalutamida inhibe significativamente la infección por SARS-CoV-2 en células de cáncer de próstata, aún falta por investigar si es efectivo en otro tipo de células.

#### MK-4482 (EIDD-2801)

Es un profármaco biodisponible del análogo del nucleósido de citidina EIDD-1931. EIDD-1931 se identificó como un inhibidor de amplio espectro contra influenza A y el virus sincicial respiratorio; funciona como un mutágeno de ARN que lleva a un codón de terminación de la cadena. Se ha demostrado que el EIDD-1931 tiene una potente actividad contra el SARS-CoV-2 *in vitro* en células epiteliales.<sup>39,40</sup>

Se ha reportado que si el inicio del tratamiento con MK-4482 es dentro de las 12 horas siguientes a una exposición productiva, es decir, que dé lugar a una infección. Se reduce significativamente la replicación del SARS-CoV-2

y el daño pulmonar. El MK-4482/EIDD-2801 fue eficaz y bien tolerado por vía oral contra el SARS-CoV-2, ya que reduce la carga viral de las vías respiratorias superiores y, al igual que lo observado con la administración del GS-5734 (remdesivir), es más eficaz cuando se administra en una fase temprana tras la infección. Por lo cual el MK-4482 debería considerarse como una aplicación oral posexposición para el SARS-CoV-2.<sup>39,40</sup>

## CONCLUSIÓN

El tratamiento para la COVID-19 ha tenido una larga evolución que ha dependido de los nuevos estudios y avances que se obtienen de la investigación de esta enfermedad. Con base en los datos se sabe que el régimen actual de fármacos ha mostrado una eficacia variable hacia la mejoría de la enfermedad así como para evitar complicaciones asociadas a ésta, pero nula o marginal respuesta para prevenir los casos graves de la enfermedad, por lo que se debe impulsar el estudio de nuevos fármacos que podrían resultar beneficiosos para la salud de los pacientes y disminuir la mortalidad causada por el SARS-CoV-2 en el futuro. Aunque los fármacos de reposicionamiento son de gran utilidad para tratar nuevas pandemias, se requiere contar con nuevos tratamientos específicos contra el virus SARS-CoV-2 para acelerar su aplicación clínica.

## REFERENCIAS

- Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2018;8(2):317-331. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29511601%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5835698>
- Dominguez-Gomez G, Chavez-Blanco A, Medina-Franco JL, Saldivar-Gonzalez F, Flores-Torrontegui Y, Juarez M, et al. Ivermectin as an inhibitor of cancer stem-like cells. *Mol Med Rep*. 2018;17(2):3397-3403.
- OMS. Manejo clínico de la COVID-19. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2020;(5):1-68. Available in: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell, E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 2012;307(23):2526-2533. Available in: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- De DESDELAC, Subsecretar X, Prestaci DE, Servicios DE, Direcci I, Medicamentos DE. Guía Farmacoterapéutica de Medicamentos empleados en el tratamiento de pacientes con enfermedad COVID-19. 2020.
- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269.
- Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021;16(2):281-308. Available in: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02569-9>
- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):e3303.
- Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021;54(2):159-163. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
- Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020;883:173375.
- Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: What are our options? Where should we focus our attention on to find new drugs and strategies? *Travel Med Infect Dis*. 2020;37:101685.
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2021.
- SSA. Uso de plasma convaleciente para atención de pacientes con COVID-19. 2020;2(195).
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238-251.
- Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5235-5244.
- Dougan M, Nirula A, Gottlieb RL, Azizad M, Mocherla B, Chen P, et al. Bamlanivimab+etesevimab for treatment of COVID-19 in high-risk ambulatory patients. [Internet]. 2021. Available in: <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2021/vCROI-2021-Abstract-eBook.pdf>
- Federal Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers. 2020;1-36. Available in: <https://pi.lilly.com/eua/bamlanivimab-eua-factsheet-hcp.pdf>
- FDA. Emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. 2019;1-36.
- Phase 3 trial shows REGEN-COV (casirivimab with imdevimab) antibody cocktail reduced hospitalization or death by 70% in non-hospitalized COVID-19 patients. [Internet]. 2021. Available in: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody>
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
- Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD010406.
- Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. Harefuah. 2020;102(1):40-41.
- Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137-146.e3. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470486>

25. Ovilla-Martínez R, De la Peña-Celaya JA, Báez-Islas PE, Del Bosque-Patoni C, Guzmán-Bouilloud NE, Rodríguez-Sandoval R, *et al.* Tratamiento exitoso con ruxolitinib en un caso de neumonía por SARS-CoV-2 en México. *Med Int Mex [Internet]*. 2020;36(5):740-744. Available in: <https://doi.org/10.24245/mim.V36i5.4372>
26. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Izumi M, *et al.* Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):208-214.
27. Salgado LA. Pfizer avanza en la batalla contra el COVID-19 en múltiples frentes. *Codigof F [Internet]*. 2020. Available: <https://codigof.mx/pfizer-avanza-en-la-batalla-contra-el-covid-19-en-multiples-frentes/>
28. Rodríguez A. AstraZeneca sube inversión en México [Internet]. 2020. Available in: <https://www.elfinanciero.com.mx/empresas/astrazeneca-sube-inversion-en-mexico/>
29. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271.
30. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, *et al.* Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273-276. doi: 10.1038/s41586-020-2423-5.
31. Garrod M. La Cofepris autoriza el uso de emergencia del remdesivir en México. [Internet]. 2021. Available in: <https://codigof.mx/la-cofepris-autoriza-el-uso-de-emergencia-del-remdesivir-en-mexico/>
32. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res [Internet]*. 2018;153:85–94. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
33. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci [Internet]*. 2017;93(7):449-463. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/pdf/pjab-93-449>
34. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60.
35. Krishna G, Pillai VS, Veettil MV. Approaches and advances in the development of potential therapeutic targets and antiviral agents for the management of SARS-CoV-2 infection. 2020; 885, 173450. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173450>
36. Ryu YB, Park SJ, Kim YM, Lee JY, Seo WD, Chang JS, *et al.* SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2010;20(6):1873-1876. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.152>
37. Asai A, Konno M, Ozaki M, Otsuka C, Vecchione A, Arai T, *et al.* COVID-19 drug discovery using intensive approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2839. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms21082839>
38. Li F, Han M, Dai P, Xu W, He J, Tao X, *et al.* Distinct mechanisms for TMPRSS2 expression explain organ-specific inhibition of SARS-CoV-2 infection by enzalutamide. *Nat Commun*. 2021;12(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21171-x>
39. Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, *et al.* Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Nat Commun*. 2021;12(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22580-8>
40. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutic MK-4482/EIDD-2801 Blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021;6:11-18. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



# Biomarcadores exosomales: nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias

## Exosomal biomarkers: new perspectives for the diagnosis and prognosis of respiratory diseases

Edwin U. Rojas-Valles,<sup>\*,‡,§</sup> J. Yureri Sánchez-Godínez,<sup>\*,‡,§</sup> A. Ixchel Bautista-González,<sup>\*,‡</sup>  
Ana E. Garduño-Torres,<sup>\*,‡</sup> Yolanda González\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México; †Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ‡Los autores contribuyeron de igual manera en esta revisión.

**RESUMEN.** Los exosomas son pequeñas vesículas secretadas por las células del hospedero después de la degradación de partículas inertes o de microorganismos. Su tamaño de  $< 0.1 \mu\text{m}$  les permite migrar del pulmón hacia diferentes órganos, transportando dentro de su interior microARNs (miARNs), entre otras moléculas. En las enfermedades no infecciosas como el cáncer, asma y fibrosis pulmonar al igual que en las infecciosas como influenza, COVID-19, neumonías y tuberculosis existe una expresión diferencial de miARNs, por lo que se han propuesto como biomarcadores para el diagnóstico y/o como posibles blancos terapéuticos. En las enfermedades infecciosas se ha encontrado tanto material genético del patógeno como miARNs del hospedero, con funciones reguladoras bimodales, es decir, pueden participar tanto promoviendo la infección como controlando la progresión de la enfermedad. Los exosomas pueden controlar las infecciones virales como la influenza y SARS-CoV-2 al bloquear directamente la entrada del virus a las células del hospedero y al expresar el receptor (ácido siálico o ACE2) en la superficie del exosoma, por lo que se sugieren como blancos terapéuticos. Adicionalmente, los miARNs exosomales se han propuesto para nuevas vacunas contra la tuberculosis activa y latente. La mayoría de los biomarcadores aún se encuentran en fase preclínica, por lo que se requieren estudios clínicos para evaluar su eficacia. En esta revisión conjuntaremos el papel de los ARNs exosomales y su función en las enfermedades pulmonares causadas por agentes infecciosos y no infecciosos así como biomarcadores para el diagnóstico y de pronóstico, y su posible uso terapéutico.

**Palabras clave:** Exosomas, enfermedades pulmonares, miARNs, biomarcadores de diagnóstico.

**ABSTRACT.** Exosomes are small vesicles secreted by host cells after degradation of inert particles or microorganisms. Their size of  $< 0.1 \mu\text{m}$  allows them to migrate from the lung to different organs, carrying within them micro RNAs (miRNAs) and other host molecules. It has been reported that in non-infectious lung diseases, such as cancer, asthma, and pulmonary fibrosis, as well as in infectious diseases, such as influenza, COVID-19, pneumonia, and tuberculosis, there is a differential expression of miRNAs, and they have been proposed as biomarkers for diagnosis and/or as possible therapeutic targets. Additionally, in infectious diseases, both pathogen genetic material and host miRNAs have been found in exosomes with bimodal regulatory functions, that is, they may participate either in promoting infection or controlling disease progression. In infection with influenza viruses and SARS-CoV-2, exosomes can directly block entry into host cells by expressing the receptor on their own surface, thus suggesting them as therapeutic targets. Additionally, another function of exosomal miRNAs is as new vaccines for active and latent tuberculosis. Most of the biomarkers are still in the preclinical phase, so clinical studies are required to evaluate their efficacy as biomarkers for the diagnosis of pulmonary diseases. In this review we will focus on the most relevant information on the role of exosomal RNAs and their function in lung diseases caused by infectious and non-infectious agents, as biomarkers for diagnosis and as prognostic biomarkers, and their possible therapeutic use.

**Keywords:** Exosomes, lung diseases, miRNAs, diagnostic biomarkers.

### Correspondencia:

**Dra. Yolanda González**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

**Correo electrónico:** ygonzalezh@iner.gob.mx

Trabajo recibido: 1-III-2021; aceptado: 14-VII-2021.

**Citar como:** Rojas-Valles EU, Sánchez-Godínez JY, Bautista-González AI, Garduño-Torres AE, González Y. Biomarcadores exosomales: nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias. Neumol Cir Torax. 2021; 80 (4): 269-285. <https://dx.doi.org/10.35366/103452>

## INTRODUCCIÓN

Debido a que el pulmón es una de las principales vías de entrada de partículas y microorganismos patógenos, cuenta con un sistema inmunológico innato de defensa capaz de eliminarlos. Los macrófagos son las células encargadas de llevar a cabo un proceso continuo de eliminación de agentes externos a través de la fagocitosis (internalización de partículas o microorganismos), la degradación y la exocitosis (expulsión de las partículas o microorganismos degradados por medio de vesículas). Los productos de la exocitosis contienen material genético que puede ser indicativo de una patología. Debido a que el diagnóstico del agente patógeno en las enfermedades pulmonares requiere procedimientos invasivos que pueden comprometer la salud de los pacientes, en las últimas décadas se han realizado estudios en muestras biológicas no invasivas como la sangre periférica para identificar biomarcadores asociados a la enfermedad. Los biomarcadores o marcadores biológicos se definen como «una característica que mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica».<sup>1</sup> Aunque existe una gran cantidad de biomarcadores, las vesículas extracelulares de menor tamaño son de gran relevancia diagnóstica debido a que pueden migrar desde el órgano que los originó hacia la periferia, donde ejercen su función y pueden detectarse.

Los exosomas son microvesículas extracelulares de 30 a 100 nm de diámetro, derivadas de los cuerpos multivesiculares que se forman después de la ingestión de patógenos o partículas que se digieren dentro de los macrófagos y posteriormente son liberadas por exocitosis.<sup>2-4</sup> Los exosomas pueden transportar moléculas tanto de la célula de origen como del patógeno, entre las que se encuentran: péptidos, proteínas, ARN mensajero (mARN) funcional y con mayor frecuencia, pequeños fragmentos de ARN conocidos como microARN (miARN).<sup>5</sup>

En esta revisión nos enfocaremos en conjuntar la información más relevante de los ARNs exosomales y su función en las enfermedades pulmonares causadas por agentes infecciosos y no infecciosos, enfocados en la comprensión de la enfermedad como biomarcadores para el diagnóstico o de pronóstico, y su posible uso terapéutico.

### BIOMARCADORES EXOSOMALES EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES CAUSADAS POR AGENTES NO INFECCIOSOS

#### ASMA

En México 8.5 millones de personas padecen asma, la cual es una afección respiratoria caracterizada por inflamación crónica<sup>6</sup> en la que se produce una obstrucción respiratoria

provocada por broncoconstricción, formación de edema así como una respuesta  $T_H2$  y secreción de IgE. Esta inflamación ocurre en respuesta a diversos estímulos tales como alérgenos, infecciones y contaminantes del aire.<sup>7-9</sup> Durante la crisis asmática, los linfocitos T CD4+ reconocen los alérgenos ambientales y se diferencian en linfocitos  $T_H2$ , los cuales producen citocinas como las interleucinas: IL-4, IL-5 e IL-13; además, también inducen la proliferación y la activación de las células cebadas y eosinófilos, lo que incrementa el proceso alérgico.<sup>8,10</sup>

En respuesta a los alérgenos, las células cebadas, los eosinófilos, las células dendríticas y las células epiteliales bronquiales generan exosomas, y el contenido intraexosomal incluye metabolitos activos y miARNs que regulan la activación o supresión de la respuesta inmunitaria y/o inducen la tolerancia inmunológica (*Tabla 1*).<sup>7,10-18</sup> Estas moléculas y miARNs se han propuesto como biomarcadores de diagnóstico y como blancos terapéuticos para el control del asma.<sup>7,10-18</sup>

En los últimos años se ha profundizado el estudio de los exosomas para comprender el papel que tienen en los mecanismos fisiológicos y patológicos del asma. De manera general, se observó que las proteínas y algunos metabolitos están asociados con la patogenia de la enfermedad, mientras que los miARNs están asociados con la regulación y protección (*Tabla 1*).

#### EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la tercera causa de defunción a nivel global;<sup>19</sup> en México se reportaron 29,000 defunciones atribuibles a la EPOC en 2017.<sup>20</sup> La EPOC es una enfermedad caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias que se produce por la inhalación de partículas o gases nocivos, y que limita el flujo del aire en los pulmones.<sup>21,22</sup> Se ha identificado un amplio grupo de factores genéticos y ambientales como las causas del inicio y la progresión de la EPOC, siendo el tabaquismo una de las principales.<sup>21</sup> Su patología se caracteriza por la destrucción de la estructura alveolar, la remodelación y el estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas inducidas por inhalación de gases y partículas contaminantes.<sup>23,24</sup>

Aunque el papel de los exosomas en la EPOC ha sido poco estudiado, se ha reportado un incremento de los exosomas circulantes en pacientes con EPOC y durante la exacerbación aguda.<sup>25</sup> El aumento en la producción de exosomas se correlaciona con marcadores inflamatorios sistémicos como el factor de necrosis tumoral (TNF) soluble y la IL-6, sugiriendo la relación entre los exosomas y el proceso inflamatorio en la EPOC.<sup>25</sup> Por otro lado, en modelos de ratones se ha descrito que el mecanismo por el cual los exosomas contribuyen al desarrollo de la EPOC es a través

**Tabla 1:** Metabolitos y miARNs en asma.

Metabolito	Origen	Modelo	Efecto	Uso	Referencia
<b>LTA4 hidrolasa y LTC4 sintasa</b>	Células dendríticas derivadas de monocitos	<i>In vitro</i> , células dendríticas y macrófagos	Pueden metabolizar LTA4 a LT proinflamatorio B4 y C4, que inducen la migración de PMN	Objetivo terapéutico	7,10,14
<b>TGF-β1, IL-4 y GM-CSF</b>	Células dendríticas	<i>In vitro</i> , células dendríticas	Modifican el fenotipo de las CPA, modulan la expresión y actividad de las enzimas de la vía LT en CPA	Diagnóstico y comprensión de la enfermedad	7,14
<b>ETA y LTB4</b>	Células dendríticas	Modelos <i>in vitro</i> de células dendríticas	Quimiotácticos para eosinófilos y neutrófilos, inducen la migración de PMN y el reclutamiento de granulocitos a sitios inflamatorios	Comprensión de la enfermedad	7,10,11
<b>TGF-β1</b>	Macrófagos	<i>In vitro</i> , macrófagos	Disminuye la formación de exosomas	Objetivo terapéutico	10,11
<b>Guanosina trifosfato fosfatasa de Rab</b>	Macrófagos	<i>In vitro</i> , macrófagos	Reguladores del tráfico de membranas, están involucrados en el mecanismo de liberación de exosomas	Objetivo terapéutico	11
<b>IL-1β</b>	Macrófagos	<i>In vitro</i> , macrófagos	Induce la diseminación microvesicular de los monocitos de sangre periférica	Objetivo terapéutico	11
<b>IFN-γ</b>	Líquido de lavado broncoalveolar	Modelo de ratones	Incrementa la secreción de exosomas en macrófagos alveolares	Objetivo terapéutico	11
<b>POE, PBM y PCE</b>	Exosomas de eosinófilos	Humano	Tienen funciones autócrinas y parácrinas, y mejoran la migración de eosinófilos e inducen la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y la integrina α2	Comprensión de la enfermedad	10,11
<b>Bet v1</b>	Células B	Humanos	Induce una respuesta de citocinas T <sub>H</sub> 2, caracterizada por la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13, y niveles bajos de IFN-γ y TNF-α	Objetivo terapéutico	11,17
<b>IgE</b>	Células cebadas	Humano	Induce la estimulación y la proliferación de linfocitos, e incrementa la producción de IL-2, IL-12, IFN-γ, IL-6 e IL-8.	Objetivo terapéutico	10,11,12
<b>CD63 y OX40L</b>	Células cebadas derivadas de la médula ósea	Modelo de ratón	Se ligan con OX40 en la superficie de las células T e inducen la proliferación de células T y la diferenciación de las células T <sub>H</sub> 2	Objetivo terapéutico	10,18
<b>FcεRI</b>	Células cebadas	Humano	Se une a IgE libre, disminuyendo los niveles séricos de IgE, y limita los efectos de la activación de las células cebadas	Objetivo terapéutico	10

Continúa Tabla 1: Metabolitos y miARNs en asma.

Metabolito	Origen	Modelo	Efecto	Uso		Referencia
<b>miARNs</b>						
<b>miR-150</b>	Células T citotóxicas CD8 +	Modelo de ratón	Suprime la dermatitis alérgica de contacto e induce tolerancia de antígenos específicos en ratones	Biomarcador diagnóstico y objetivos terapéuticos	Disminución de la expresión	<sup>10,16</sup>
<b>miR-221</b>	Células del músculo liso/tejido pulmonar	Humano/modelo de ratón	Regulación de la proliferación celular	Biomarcador diagnóstico	Incremento en la expresión	<sup>11</sup>
<b>miR-21</b>	Suero	Humano	Regulación de la expresión de citocinas como la IL-12	Biomarcador diagnóstico	Incremento en la expresión	<sup>11</sup>
<b>miR-346</b>	Tejidos pulmonares	Modelo de ratón	Disminuye la respuesta T <sub>H</sub> 2, regulando la expresión de IL-5 e IL-13	Biomarcador diagnóstico y objetivos terapéuticos	Disminución de la expresión	<sup>7,15</sup>
<b>miR-1827</b>	Tejidos pulmonares	Modelo de ratón	Disminuye la respuesta T <sub>H</sub> 2, regulando la expresión de IL-5 e IL-13	Biomarcador diagnóstico y objetivos terapéuticos	Disminución de la expresión	<sup>7,15</sup>
<b>miR-574-5p</b>	Tejidos pulmonares	Modelo de ratón	Disminuye la respuesta T <sub>H</sub> 2, regulando la expresión de IL-5 e IL-13	Biomarcador diagnóstico y objetivos terapéuticos	Disminución de la expresión	<sup>7,15</sup>
<b>miR-let-7</b>	Tejidos pulmonares	Modelo de ratón/CD4+	Regula la secreción de IL-13 en células T	Biomarcador diagnóstico y objetivos terapéuticos	Disminución de la expresión	<sup>11,13</sup>
<b>miR-15a</b>	Espujo y suero	Células T CD4+	Regulación de la angiogénesis y la migración celular	Biomarcador diagnóstico	Disminución de la expresión	<sup>11</sup>
<b>miR-146a y miR-146b</b>	Células del músculo liso humanas	Humano	Regulación la expresión e inflamación de ciclooxigenasa-2 e IL-1β	Biomarcador diagnóstico	Disminución de la expresión	<sup>11</sup>
<b>miR-19a</b>	Espujo y suero	Humano	Regulación de la expresión de SOCS1 y A20	Biomarcador diagnóstico	Incremento en la expresión	<sup>11</sup>
<b>miR-126</b>	Tejido pulmonar	Modelo de ratón	Regulación de la inflamación	Biomarcador diagnóstico y pronóstico	Incremento en la expresión	<sup>11</sup>

LTA4H hidrolasa = leucotrieno A4 hidrolasa, LTC4 sintasa = leucotrieno C4 sintasa, TGF-β1 = factor de crecimiento transformador de citocinas reguladoras beta 1, IL = interleucinas, GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, LT = leucotrieno, CPA = células presentadoras de antígeno, ETA = ácido 5-ce-toeicosatetraenoico, LTB4 = leucotrieno B4, PMN = leucocitos polimorfonucleares, IFN-γ = interferón-gamma, TNF-α = factor de necrosis tumoral, POE = peroxidasa de eosinófilos, PBM = proteína básica de mielina, PCE = proteína catiónica de eosinófilos, SOCS1 = supresor de la señalización de citosinas, Bet v1 = péptido de abedul, ICAM.1 = molécula de adhesión intercelular 1.

de la elastasa transportada dentro de los exosomas, la cual une y degrada la matriz extracelular (MEC).<sup>26</sup>

En muestras de resección y de células pulmonares se han identificado miARNs exosomales, los cuales pueden

ser útiles como biomarcadores para el diagnóstico y como objetivos terapéuticos,<sup>21,27-36</sup> (Tabla 2). Aún se requiere buscar su expresión en los exosomas del suero de los pacientes para ser más accesible su uso diagnóstico.

**Tabla 2:** miARNs en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

miARN	Muestra	Modelo	Expresión	Efecto	Uso	Referencia
<b>EV-exosomas</b>						
<b>miR-210</b>	Neumonectomía y lobectomía	Humano	Incremento en la expresión	Regula la autofagia a través de ATG7 en fibroblastos pulmonares	Objetivo terapéutico	32
<b>Células pulmonares</b>						
<b>miR-181c</b>	Resección pulmonar	Humano/modelo en ratones	Disminución en la expresión	Regula la respuesta inflamatoria, quimiotaxis de neutrófilos, generación de especies reactivas de oxígeno	Objetivo terapéutico	29
<b>miR-126</b>	Sangre/ <i>in vivo</i>	Humano/modelo murino	Disminución en la expresión	Función en la angiogénesis y la homeostasis vascular	Objetivo terapéutico	30
<b>miR-145</b>	Las células primarias del músculo liso de los pulmones	Humano	Incremento en la expresión	Regula la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6 y CXCL8) en las células del músculo liso por medio de la molécula SMAD3	Objetivo terapéutico y biomarcador diagnóstico	31
<b>miR-29c</b>	Sangre	Humano	Incremento en la expresión	Es un regulador negativo de la expresión de la colágena	Diagnóstico, estadificación y pronóstico de la enfermedad	33,35
<b>miR-126</b>	Sangre	Humano	Disminución en la expresión	Regula la producción de CXCL12	Diagnóstico, estadificación y pronóstico de la enfermedad	33,36
<b>miR-146a</b>	Espuito	Humano	Disminución en la expresión	Induce la expresión de COX-2 y PGE2	Diagnóstico, estadificación y pronóstico de la enfermedad	27,34
<b>miR-let- 7c</b>	Espuito	Humano	Disminución en la expresión	Su expresión correlaciona inversamente con la concentración del TNF-RII	Diagnóstico, estadificación y pronóstico de la enfermedad	27,34
<b>miR-34a</b>	Células microvasculares de pulmón	Humano	Incremento en la expresión	Controla la expresión de AKT, y la proteína p53	Biomarcador diagnóstico	28,34
<b>miR-199a-5p</b>	Células microvasculares de pulmón	Humano	Incremento en la expresión	Su expresión correlaciona inversamente con la expresión de la proteína HIF-1 $\alpha$	Biomarcador diagnóstico	28,34

IL = interleucinas, CXCL8 = por sus siglas en inglés *C-X-C motif Chemokine Ligand 8*, SMAD3 = por sus siglas en inglés *mothers against decapentaplegic homolog 3*, CXCL-12 = por sus siglas en inglés *C-X-C motif chemokine ligand 12*, COX-2 = ciclooxigenasa-2, PGE2 = prostaglandina E2, RTFN-II = receptor del factor de necrosis tumoral tipo II.

**Tabla 3:** miARNs en la fibrosis pulmonar.

miARN	Muestra	Modelo	Expresión	Efecto	Uso	Referencia
miR-142-3p	Espudo	Humano	Disminución en la expresión	Induce la proliferación de progenitores mesenquimales mediante el control de la señalización de WNT	Biomarcador diagnóstico	41
miR-let-7d-5p	Espudo	Humano	Disminución en la expresión	Induce la transición mesenquimal epitelial en las células epiteliales pulmonares	Biomarcador diagnóstico	41
miR-21	Tejido pulmonar	Modelo murino	Incremento en la expresión	Reprime Smad7 promoviendo la activación de fibroblastos mediada por TGF- $\beta$	Biomarcador diagnóstico y objetivo terapéutico	38,46,50
miR-200	Pulmones	Modelo murino	Disminución en la expresión	Inhibe la TEM inducida por TGF- $\beta$ en células epiteliales alveolares mediante la represión de los factores de transcripción GATA3, ZEB1 o ZEB2	Objetivo terapéutico	38,47
miR-30	Células pulmonares	Humano	Disminución en la expresión	Inhibe la expresión de Smad3	Objetivo terapéutico	39,50
miR-99	Células pulmonares/ tejido pulmonar	Humano/modelo murino	Disminución en la expresión	Activa la señalización de TGF- $\beta$ , regula la expresión de CAV1 (mediador crítico del proceso de fibrosis pulmonar) y participa en los procesos fibróticos	Objetivo terapéutico	39,43
miR-let-7	Células pulmonares/ tejido pulmonar	Humano/modelo murino	Disminución en la expresión	Se asocia con el proceso fibrótico	Objetivo terapéutico	13,34,39
miR-22	Tejido pulmonar	Modelo murino	Incremento en la expresión	Induce la vía de señalización ERK en fibroblastos pulmonares humanos mediante la regulación de CTGF	Objetivo terapéutico	38,44,45

WNT = Acrónimo del gen wingless de *Drosophila* y de su homólogo en vertebrados integrated o Int-1, TGF- $\beta$  = factor de crecimiento transformante  $\beta$ , TEM,  $\beta$ -lactamasas TEM, GATA3 = , ZEB1 = factor transcripcional ZEB1, ZEB2 = factor transcripcional ZEB2, CAV1 = Caveolina 1, ERK = Extracellular signal-regulated kinase, CTGF = factor de crecimiento de tejido conectivo.

Tabla 4: miARNs en cáncer pulmonar.

miARN	Muestra	Modelo	Expresión	Análisis	Uso	Referencia
miR-17-3p, miR-21, miR-106a, miR-146, miR-155, miR-199, miR-192, miR-203, miR-205, miR-210, miR-212, miR-214, let-7b-5p, let-7e-5p, miR-23a-3p, miR-486-5p, miR-151a-5p, miR-30a-3p, miR-200b-5p, miR-629, miR-100, miR-154-3p, miR-1246	Tejido pulmonar	Humano	Incremento en la expresión	NSCLC versus donantes sanos	Biomarcador diagnóstico	64,65,67
miR-132-3p, miR-181b-5p, miR-27a-3p, miR-27b-3p, miR-320a, miR-361-5p, let-7b-5p, miR-24-3p, miR-3184-5p, miR-486-5p, miR-486-3p	Plasma	Humano	Incremento en la expresión	Adenocarcinoma versus donantes sanos	Biomarcador diagnóstico	68
let-7a-5p, let-7d-5p, let-7f-5p, miR-26b-5p, miR-30a-3p, miR-30e-3p, miR-744-5p, let-7e-5p, miR-191-5p, miR-206, miR-21-5p, miR-23a-5p, miR-23b-5p	Plasma	Humano	Disminución en la expresión	Adenocarcinoma versus donantes sanos	Biomarcador diagnóstico	68
miR-320b, let-7b-5p, miR-24-3p, miR-3184-5p, miR-486-5p, miR-486-3p	Plasma	Humano	Incremento en la expresión	Carcinoma de células escamosas versus donantes sanos	Biomarcador diagnóstico	66
miR-10b-5p, miR-15b-5p, let-7e-5p, miR-191-5p, miR-206, miR-21-5p, miR-23a-5p, miR-23b-5p	Plasma	Humano	Disminución en la expresión	Carcinoma de células escamosas versus donantes sanos	Biomarcador diagnóstico	68
miR-23b-3p, miR-10b-5p, miR-21-5p	Plasma	Humano	Incremento en la expresión	Mala supervivencia cáncer pulmonar	Biomarcador diagnóstico	66

NSCLC = cáncer pulmonar de células no pequeñas.

### Fibrosis pulmonar

No se cuenta con datos epidemiológicos de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en nuestro país; se estima que en promedio cada neumólogo de México diagnostica ocho pacientes con FPI por año.<sup>37</sup> Actualmente, la pirfenidona y el nintedanib son las únicas opciones de tratamiento aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), pero no detienen ni revierten la fibrosis, sino que simplemente retardan la progresión de la enfermedad. Al ser una enfermedad progresiva, incurable y mortal es de suma importancia su estudio con el fin de encontrar marcadores tempranos de la enfermedad o alternativas terapéuticas.<sup>39</sup> La FPI es una enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva e irreversible de etiología desconocida que conduce a la muerte.<sup>39</sup> En la FPI se observa formación de focos fibroblásticos y el depósito excesivo de proteínas de la MEC.<sup>38</sup> Se caracteriza por un proceso de cicatrización anormal del tejido pulmonar que produce un exceso de tejido fibrótico; a medida que

la fibrosis se engrosa, el tejido pulmonar va perdiendo la capacidad de facilitar el intercambio de gases y llevar el oxígeno a la sangre.<sup>39,40</sup>

Los exosomas y su contenido tienen un especial interés como objetivos terapéuticos y como biomarcadores diagnósticos en la FPI. Se han identificado miARNs involucrados en el desarrollo de fibrosis de órganos;<sup>38</sup> en pacientes con FPI se han observado cambios significativos en la expresión de miARNs, como miR-21, miR-200 y Let-7, entre otros. Recientemente se informó que la disminución de la expresión de miR-30a podría estar asociada con la progresión de la FPI. Los estudios de los miARNs provenientes de muestras como el esputo, el tejido y células del pulmón se describen en la *Tabla 3*.<sup>36,41-50</sup> Actualmente, la FPI se estudia de manera activa debido a la falta de tratamientos eficaces. Se ha puesto mayor interés en los miARNs, ya que pueden ser útiles como biomarcadores diagnósticos así como posibles objetivos terapéuticos, aunque sería de gran utilidad diagnóstica identificar esos miARNs en exosomas séricos.

## Cáncer pulmonar

Anualmente se diagnostican aproximadamente 6,000,000 de casos nuevos de cáncer de pulmón (CP) a nivel global.<sup>43,51</sup> En México se diagnostican 9,000 casos nuevos de CP, siendo la primera causa de muerte por cáncer.<sup>52</sup> El CP es un crecimiento anormal y descontrolado de células que invaden y destruyen el tejido pulmonar.<sup>53,54</sup> Este tipo de CP se divide en células pequeñas, que tienen una incidencia de 25%, y en células no pequeñas que contienen dos subtipos patológicos principales: adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, con una incidencia de 80%.<sup>55,56</sup> El CP es de mal pronóstico y la supervivencia es de cinco años.<sup>57</sup>

Los exosomas han sido ampliamente estudiados en cáncer, y se sabe que contribuyen a la progresión tumoral acarreando oncogenes,<sup>58</sup> regulando la modulación del sistema inmunológico,<sup>59</sup> que propicia el crecimiento tumoral<sup>60</sup> y la formación de nichos premetastásicos,<sup>61</sup> entre otros.<sup>62,63</sup> Esto conduce a una red de interacciones muy complejas.

Los exosomas en cáncer tienen un papel bimodal, es decir, pueden modificar el entorno local y/o sistémico y contribuir al desarrollo y esparcimiento del cáncer<sup>4</sup> o pueden activar al sistema inmunológico para inducir una respuesta antitumoral.<sup>57</sup> En la *Tabla 4* se muestran los miARNs identificados en plasma y en tejido pulmonar y sus utilidades clínicas. Aún se requiere identificar una procedencia exosomal que sugiera una asociación directa con el cáncer pulmonar.

## BIOMARCADORES EXOSOMALES EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES CAUSADAS POR MICROORGANISMOS PATÓGENOS

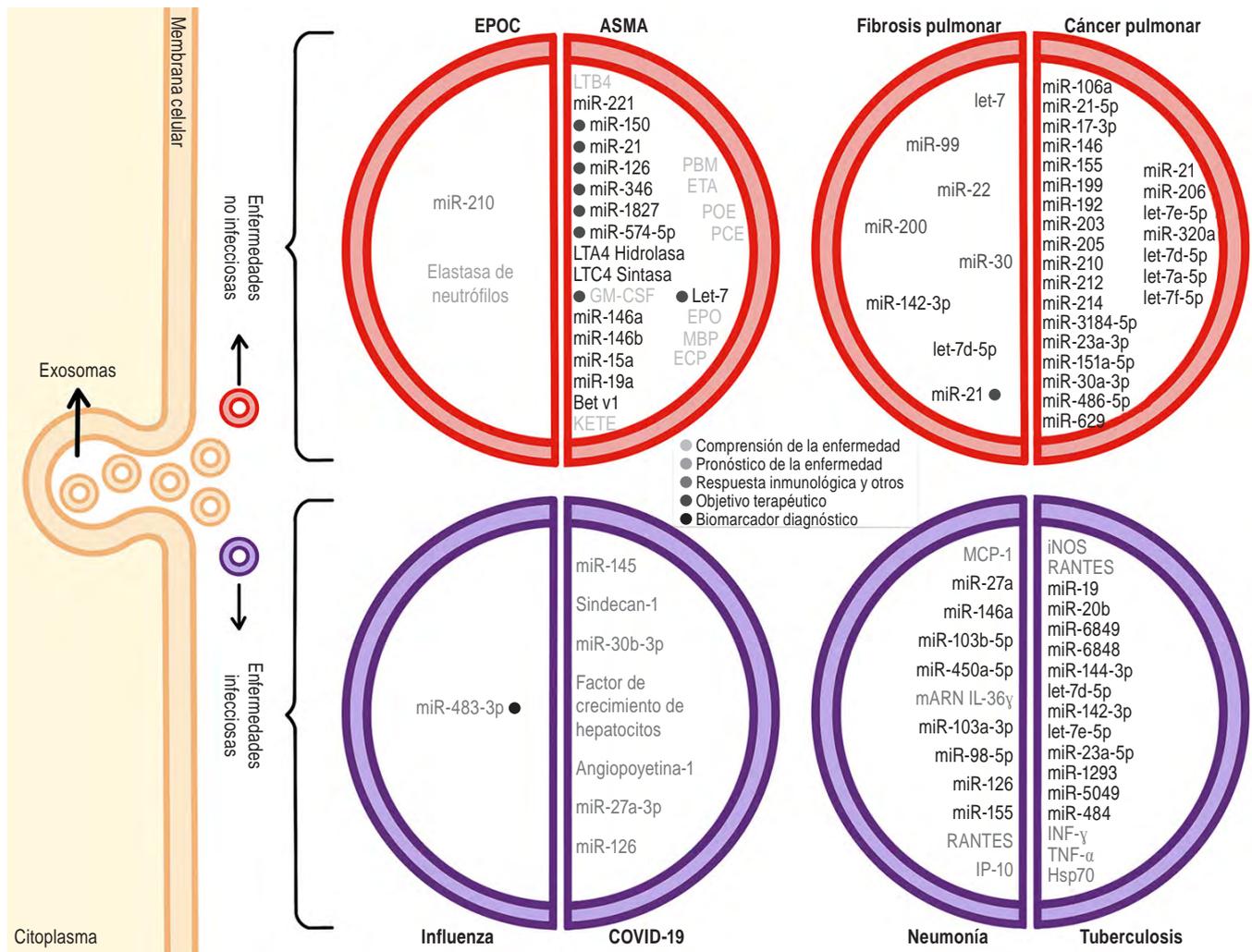
### Influenza

Se estima que cada año entre 3,000,000 y 5,000,000 de personas se enferman gravemente por influenza y entre 290,000 y 650,000 personas fallecen a causa de la influenza a nivel global.<sup>69</sup> La influenza es una infección viral que

**Tabla 5:** miARNs en tuberculosis pulmonar.

miARN	Muestra	Modelo	Expresión	Efecto	Uso	Referencias
hsa-let-7e-5p y hsa-let-7d-5p	Suero sanguíneo	Humano	Incremento en la expresión	En la respuesta inmunológica hacia <i>M. tuberculosis</i>	Biomarcador diagnóstico para TBL	119,120,125,126
hsa-miR-142-3p	Suero sanguíneo	Humano	Incremento en la expresión	Modula la fagocitosis interactuando con N-Wasp en las células hospedero	Biomarcador diagnóstico	119,127
miR-144-3p	Suero sanguíneo	Humano	Incremento en la expresión	Inhibe la autofagia y facilita la infección por BCG induciendo ATG4a en células RAW264.7	Biomarcador diagnóstico	119,128
miR-23a-5p	Suero sanguíneo	Humano	Incremento en la expresión	Induce la autofagia y la supervivencia de <i>M. tuberculosis</i>	Biomarcador diagnóstico	119,129
miR-484	Sangre periférica	Humano	Incremento en la expresión	Regula las vías metabólicas activando la proteína de fisión mitocondrial 1	Biomarcador diagnóstico	121,130,131
miR-5094	Sangre periférica	Humano	Incremento en la expresión	Incrementa la infección por <i>M. tuberculosis</i>	Biomarcador diagnóstico	130
miR-1293	Sangre periférica	Humano	Incremento en la expresión	Induce la expresión de mirtrones para facilitar la infección por <i>M. tuberculosis</i>	Biomarcador diagnóstico	130
miR-6848	Sangre periférica	Humano	Incremento en la expresión	Induce la expresión de mirtrones para facilitar la infección por <i>M. tuberculosis</i>	Biomarcador diagnóstico	130
miR-6849	Sangre periférica	Humano	Incremento en la expresión	Induce la expresión de mirtrones para facilitar la infección por <i>M. tuberculosis</i>	Biomarcador diagnóstico	130
miR-20b	Exosomas de plasma	Humano	Incremento en la expresión	Regula el factor de transcripción HIF1 y regula genes involucrados en la proliferación celular, migración, metabolismo energético, angiogénesis y apoptosis	Biomarcador diagnóstico	122,123
miR-19	Exosomas de plasma	Humano	Incremento en la expresión	Diferenciación y desarrollo celular	Biomarcador diagnóstico	122,124

NWASP-proteína = neural del síndrome de Wiskott-Aldrich, BCG = vacuna de *Bacillus Calmette-Guerin*, ATC4a = Autophagy Related 4a Cysteine Peptidase, RAW264.7 = línea celular de macrófagos de ratones, HIF-1 = factor 1 inducible por hipoxia.



**Figura 1: Contenidos exosomales que se inducen en las enfermedades pulmonares.** miRNAs exosomales que se han identificado en las enfermedades no infecciosas como EPOC, asma, fibrosis y cáncer pulmonar (círculos rojos) y las enfermedades infecciosas como influenza, COVID-19, neumonía y tuberculosis (círculos morados), y que se han sugerido como pronóstico de la enfermedad, en la respuesta inmunitaria y como objetivos terapéuticos o biomarcadores para el diagnóstico. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, PBM = proteína básica de mielina, ETA = ácido 5-cetoeicosatetraenoico, POE = peroxidasa de eosinófilos, PCE = proteína catiónica de eosinófilos, EPO = eritropoyetina, MBP = *major basic protein* o principal proteína básica, KETE = 5-keto eicosatetraenoic acid o ácido 5-ceto eicosatetraenoico, TNF-α = factor de necrosis tumoral, Hsp70 = *heat shock protein*, proteína de *shock* térmico de 70 KDa.

afecta la nariz, la garganta, los bronquios y los pulmones; se transmite mediante gotículas y pequeñas partículas expulsadas con la tos y/o los estornudos, y puede producir desde una enfermedad tipo gripal con síntomas leves hasta neumonías e incluso la muerte. Existen cuatro tipos de virus de influenza: A-D; sin embargo, los que representan un problema de salud pública son los virus de influenza A (IAV, por sus siglas en inglés) y B, siendo el IAV el causante de la epidemia de influenza en 2009 en México.<sup>70</sup>

El virus de influenza A (IAV) es parte de la familia *Orthomyxoviridae*, está compuesto por ocho segmentos de ARN monocatenario encerrados dentro de una matriz proteica.<sup>71</sup> Algunas de las proteínas que codifican los segmentos

de ARN son NS2, NS1, M1, M2, NP, PB1, PB2, PA, y HA, que es una proteína de unión al receptor, y NA, enzima que degrada ácido siálico, entre otras. En la infección por el IAV, la proteína HA se une a receptores celulares con residuos de ácido siálico, permitiendo la entrada del virus.<sup>72</sup> El IAV se clasifica en subtipos de acuerdo con las combinaciones de dos proteínas de superficie: la hemaglutinina (HA), y la neuraminidasa (NA). Actualmente hay dos subtipos que circulan entre humanos: AH1N1 y AH3N2.

Los exosomas derivados de células infectadas con IAV pueden activar las células del sistema inmunológico a través de los epítopos virales de la HA H-2M cargados en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase

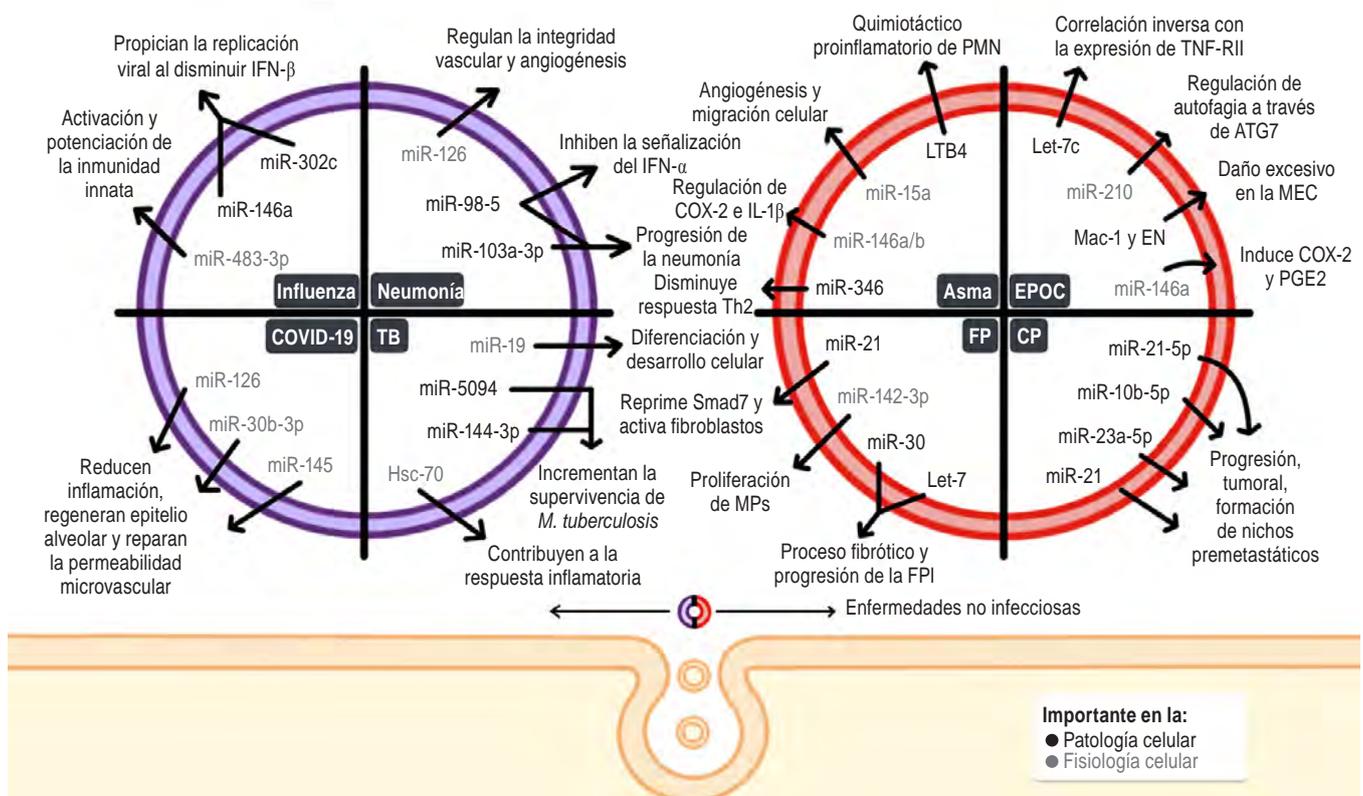
II (MHCII), los cuales pueden ser presentados a las células T e inducir una respuesta inmunitaria en el hospedero.<sup>73</sup> También se ha observado que los exosomas pueden unir las partículas virales por reconocimiento del ácido siálico, neutralizando la capacidad infectiva de los virus.<sup>74</sup>

Los miARNs contenidos en los exosomas tienen funciones reguladoras; se ha identificado que el miR-483-3p aislado de lavado broncoalveolar durante la infección por el IAV, inhibe los reguladores negativos de la vía de señalización RIG-I e induce la expresión de citocinas proinflamatorias y genes estimulados por IFN (interferón), como IL-6, CCL2, TNF- $\alpha$  y SP110. En influenza aviar, el miR-483-3p de exosomas regula la producción de citocinas inflamatorias como el IFN- $\beta$ , IL-6, CCL2 y TNF- $\alpha$  en células endoteliales vasculares, sugiriendo que podría ser un mecanismo por el que se produce una secreción exacerbada de citocinas proinflamatorias.<sup>75</sup> Ambos miARNs podrían ser biomarcadores para el desarrollo de la inflamación excesiva en pacientes con influenza.

Al igual que en la EPOC, en la influenza se han reportado miARNs provenientes de tejidos y células pulmonares como

posibles biomarcadores, por lo que su identificación en los exosomas séricos proporcionaría un uso más generalizado. Se ha identificado la expresión del miR-146a asociada a la replicación de IAV, mientras que la disminución en la expresión reprime la replicación viral; el mecanismo sugerido es a través de la disminución de la respuesta de los interferones tipo 1. Al inhibir el miR-146a, se observó que las lesiones pulmonares (LP) de ratones disminuyen y la tasa de supervivencia se incrementa, sugiriendo que el miR-146a podría ser un blanco terapéutico para disminuir la severidad de la infección por IAV.<sup>76</sup> Otros miARNs de importancia clínica son el miR-302c que, al igual que el miR-146a, propicia la replicación viral a través de la disminución de la expresión IFN- $\beta$ ,<sup>77</sup> y los miARNs: hsa-mir-127-3p, hsa-mir-486-5p, hsa-mir-593-5p y mmu-mir-487b-5p, los cuales en un tratamiento combinado suprimieron la replicación viral y mejoraron eficazmente la protección contra una dosis letal de IAV en ratones.<sup>78</sup>

Debido a la capacidad de los miARNs para neutralizar las partículas virales y su participación en la inducción de moléculas antivirales como los IFN-I, los miARNs podrían ser blancos terapéuticos en las infecciones causadas por IAV.



**Figura 2: Exosomas y su papel en las enfermedades pulmonares.** Efecto de los miARNs en la fisiología y patología de las enfermedades pulmonares no infecciosas (círculo morado). Efecto de los miARNs en la fisiología y patología de las enfermedades pulmonares infecciosas (círculo rojo).

TB = tuberculosis, FPI = fibrosis pulmonar idiopática, MPs = micropartículas, PMN = polimorfonucleares, TNF = por sus siglas en inglés, *tumor necrosis factor*, ATG7 = *autophagy related 7 protein*, MEC = matriz extracelular, COX-2 = ciclooxigenasa-2, PGE2 = prostaglandina E2, EPOC = enfermedad pulmonar obstructivo crónica, FP = fibrosis pulmonar, CP = cáncer pulmonar, MPs = micropartículas.

## COVID-19

A finales de 2019, un coronavirus previamente desconocido, designado como SARS-CoV-2 y descubierto en la ciudad de Wuhan, China, provocó un brote de neumonía viral inusual denominada COVID-19.<sup>79,80</sup> La COVID-19 es una enfermedad zoonótica que causa un síndrome respiratorio agudo que se ha extendido por todo el mundo, alcanzando proporciones pandémicas.<sup>81</sup> Esta enfermedad tiene un espectro clínico muy variable, se presenta tanto como una enfermedad asintomática como con cuadros clínicos paucisintomáticos, leves, moderados, graves o críticos. En el caso de las condiciones clínicas leves se presenta comúnmente fiebre, tos seca, fatiga, dolor de cabeza y neumonía leve; mientras que la condición clínica grave se asocia con disnea, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e hipoxemia.<sup>82</sup> Los casos más críticos requieren ventilación mecánica para controlar la insuficiencia respiratoria. En pacientes críticos, las manifestaciones sistémicas como el choque séptico, la disfunción multiorgánica o la insuficiencia multiorgánica a menudo se producen como consecuencia de la tormenta de citocinas inflamatorias desencadenada por el virus.<sup>83</sup>

El SARS-CoV-2 es un  $\beta$ -coronavirus de cadena positiva sencilla de ARN,<sup>84</sup> el cual está constituido por la glicoproteína de envoltura pequeña (E), glicoproteína de membrana (M), proteína de nucleocápside (N), varias proteínas accesorias y por la glicoproteína *spike* (S), que facilita la entrada viral a las células del hospedero mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés). La serina proteasa TMPRSS2 interviene en la internalización de la proteína S, fusionándola con la membrana del hospedero.<sup>85</sup> La relación de los exosomas con la infección por SARS-CoV-2 aún no se ha comprendido completamente; sin embargo, se ha demostrado que la respuesta de las células inmunes es regulada por los exosomas de las células infectadas por virus, aumentando la propagación y la infección del virus a través de la transmisión del genoma viral a células sanas, además se ha reportado que los receptores exosomales pueden aumentar la entrada del virus a las células, y se piensa que en el caso del SARS-CoV-2, los exosomas pueden estar implicados en la propagación y la infección por los receptores CD9 y ACE2.<sup>86</sup> Debido a que los virus SARS «secuestran» la maquinaria de biogénesis de las vesículas extracelulares, modificándola para crear un entorno apto para la infección viral, la generación de vesículas con partículas virales podría ser una estrategia para evadir su detección por parte del sistema inmunológico; sin embargo, no se han realizado estudios en profundidad sobre las vesículas extracelulares (EV) y su relación con los coronavirus.<sup>87</sup>

Mediante un análisis computacional se ha reportado que los miARNs del hospedero y los del virus pueden

estimular la patogénesis viral a través de la desregulación de algunas de las principales vías de señalización inmune antiviral, como la autofagia y la señalización IFN-I, y también puede aumentar las complicaciones en los pacientes infectados.<sup>88,89</sup> Se ha sugerido que miR-1207-5p es capaz de interactuar con el genoma de SARS-CoV-2, alterando la regulación del factor estimulante de colonias-1 (CSF-1), lo que propicia una respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19; es probable que esto sea un factor del desarrollo de la FPI debido a la estimulación de la transición epitelial a mesénquima.<sup>90</sup> Por otro lado, se ha observado que la sobreexpresión de miR-200c inhibe la expresión de ACE2 en cardiomiocitos, lo que podría prevenir complicaciones cardiovasculares.<sup>91</sup> Además, se ha reportado que las terapias basadas en EV podrían tener un potencial significativo para tratar LP ocasionadas por COVID-19 debido a su capacidad para reducir la inflamación, regenerar el epitelio alveolar, reparar la permeabilidad microvascular así como prevenir la FPI. Estas capacidades son mediadas por los miRs-126, 30b-3p, 145, 27a-3p, sindecán-1, factor de crecimiento de hepatocitos y angiopoyetina-1, los cuales son liberados de las EV<sup>92</sup> y posiblemente sean transportadas por exosomas, por lo que se requiere identificarlos en exosomas séricos.

La información sobre el papel de los miARNs en la COVID-19 aún es escasa; sin embargo, los datos reportados están enfocados en su posible uso como biomarcadores y agentes terapéuticos.

## Neumonía

La muerte por neumonía en niños a nivel mundial fue de 808,694 en 2017, lo que corresponde a 15% de todas las defunciones de niños menores de cinco años.<sup>93</sup> En México se reportaron 117,731 casos nuevos de neumonía en 2018.<sup>94</sup> La neumonía es una infección respiratoria aguda causada por una variedad de patógenos, siendo las más frecuentes las infecciones causadas por bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*; mientras que las infecciones causadas por virus se deben principalmente al virus sincitial respiratorio (VSR).<sup>95,96</sup> Los patógenos se acumulan en las vías respiratorias inferiores y los alvéolos provocando la entrada de líquido exudativo inflamatorio,<sup>97</sup> lo que causa infiltrados pulmonares visibles en la radiografía de tórax.<sup>97,98</sup> La neumonía es un factor de riesgo en individuos muy jóvenes o ancianos, siendo la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo.<sup>93,95</sup>

El papel de los exosomas se ha reportado en la infección por *S. pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae*, donde se observó que los macrófagos alveolares de ratones y de humanos generan exosomas que contienen miARN que regula la IL-36 $\gamma$ .<sup>99</sup> También durante la infección con VSR

se observó transporte de ARN y proteínas del hospedero así como ARN viral, los cuales pueden activar la respuesta inmunitaria innata e inducir la liberación de mediadores proinflamatorios como las quimiocinas MCP-1, IP-10 y RANTES en monocitos humanos y células epiteliales de las vías respiratorias.<sup>100</sup>

Por otro lado, el papel de los exosomas como posibles biomarcadores se ha sugerido como grupos de miARNs. En la neumonía grave adquirida en la comunidad se encontró que la expresión de un subconjunto de miARNs exosomales (miR-146a, miR-27a, miR-126 y miR-155) se incrementa en los exosomas del suero de pacientes con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).<sup>101</sup> El miR-126 es de especial importancia, ya que regula la integridad vascular y la angiogénesis al mejorar las acciones del factor del crecimiento endotelial promoviendo la regeneración vascular,<sup>102-104</sup> por lo que los autores postulan que el miR-126 es inducido en gran parte por una respuesta inflamatoria, lo que explica los niveles elevados del miR-126 en pacientes con SDRA, respaldando su posible uso como biomarcador dirigido para la detección temprana y el pronóstico de SDRA.<sup>101</sup> También se ha reportado el uso de exosomas y miARNs como posible biomarcador para el diagnóstico de neumonía en niños causada por adenovirus.<sup>105</sup> El estudio se realizó en suero de niños con neumonía causada por el virus, encontrando la expresión de dos pares de miARNs (miR-450a-5p/miR-103a-3p y miR-103b-5p/miR-98-5p), los cuales pueden proporcionar biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad.<sup>105</sup> El miR-450a-5p controla la expresión del mRNA del STAT 1; el miR-98-5p puede inhibir la activación de la señalización del IFN- $\alpha$  y el miR-103a-3p participa en la diferenciación de linfocitos T, como T<sub>H</sub>2 y T<sub>H</sub>17, en el asma equino grave.<sup>106-108</sup> Estos miARNs regulan la vía de señalización de los interferones tipo 1, y pueden afectar la respuesta inmunitaria durante la progresión de la neumonía causada por adenovirus, por lo que se sugieren como posibles biomarcadores.<sup>105</sup>

Debido a que la neumonía es causada por diversos agentes patógenos, se desconoce el papel que tienen los exosomas inducidos por cada microorganismo en esta enfermedad. Los estudios realizados se han enfocado principalmente en la biomedicina para el uso de miARNs como biomarcadores en el diagnóstico de la enfermedad. Debido a la escasa investigación en esta área, se deben realizar más estudios respecto a los exosomas y su contenido molecular para contribuir a la comprensión de la patología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

### Tuberculosis

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2018 se registraron 10,000,000 de perso-

nas con tuberculosis (TB) y 1.4 millones murieron a causa de esta enfermedad. La TB es una de las 10 principales causas de defunción y la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso a nivel global.<sup>109</sup> En México se reportaron 1,800 defunciones por TB en 2018, de las cuales 90% fueron por TB pulmonar.<sup>110</sup> La TB es una enfermedad infecto-contagiosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>111</sup> La TB puede presentarse como un espectro dinámico desde una infección asintomática hasta una enfermedad potencialmente mortal.<sup>112</sup> Los bacilos de *M. tuberculosis* se transmiten por aerosoles y, aunque en 90% de los individuos infectados causa una infección asintomática, *M. tuberculosis* es capaz de evadir la respuesta inmunitaria y permanecer en estado latente.<sup>113</sup> Por otro lado, *M. tuberculosis* es un bacilo de difícil tratamiento y continuamente se están seleccionando cepas resistentes a los fármacos, generando TB farmacorresistente, lo que aumenta el reto para el control de la enfermedad,<sup>112,114</sup> por lo que la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de tratamiento es una de las principales metas.

Existe evidencia de que los exosomas pueden transportar componentes derivados de *M. tuberculosis* después de la infección.<sup>115,116</sup> Se sabe que los exosomas derivados de macrófagos infectados aumentan la liberación de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , RANTES e iNOS; estas citocinas y quimiocinas tienen la capacidad de estimular macrófagos *naïve* de una manera proinflamatoria y pueden activar células T CD4+ y CD8+, dependiendo de una ruta alternativa de presentación de antígenos a estas células.<sup>115,117</sup> Además, se ha demostrado que la proteína de choque térmico 70 del huésped transportada en exosomas incrementa la respuesta proinflamatoria.<sup>117</sup> Por otro lado, los exosomas provenientes de células infectadas por *M. tuberculosis* contienen un conjunto de miARNs específicos, los cuales son de importancia biomédica, ya que pueden tener un uso como biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad, e incluso diagnosticar entre TB activa y TB latente. Los principales miARNs, su origen, función y uso se muestran en al [Tabla 5](#).<sup>118-131</sup>

Por último, se ha reportado que los exosomas generados durante la estimulación de macrófagos con proteínas de filtrado de cultivo (PFC) de *M. tuberculosis* activan las células T y reducen la carga bacteriana en ratones tratados con estos exosomas, similar a los ratones vacunados con bacilo de Calmette-Guérin (BCG); sin embargo, no está claro si esta respuesta se debe a un componente específico en los exosomas o a las proteínas micobacterianas como ESAT-6 (Rv3875), el complejo Ag85 (Rv3804c, Rv1886c, y Rv0129c), MPT64 (1980c), y MPT63 (1926c) acarreadas dentro de los exosomas, las cuales son altamente inmunogénicas.<sup>119</sup> Por este motivo se han propuesto los exosomas de macrófagos infectados en el diseño de nuevas vacunas; sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor el mecanismo de acción.<sup>132</sup>

Los miARNs y ARNs exosomales expresados o desregulados en las enfermedades pulmonares causadas por agentes infecciosos y no infecciosos para la comprensión de la enfermedad, o para su uso como biomarcadores en el diagnóstico y el pronóstico, y para su uso terapéutico se resumen en la *Figura 1*.

### COMENTARIOS FINALES

1. El diagnóstico de las enfermedades pulmonares es un desafío debido a que se requiere de procedimientos invasivos para identificar al agente causal, por lo cual, desde hace ya algunas décadas las investigaciones se han enfocado en evaluar los exosomas para su uso clínico. La diferencia de evaluar los miARNs en exosomas, y no la muestra de sangre completa, plasma o suero, es que aumenta la sensibilidad para detectar las secuencias que provienen del sitio de la enfermedad.
2. Los miARNs exosomales diferencialmente expresados en las enfermedades pulmonares se han propuesto como biomarcadores en el diagnóstico, para monitorear las terapias, e incluso como posibles mecanismos para inmunizar. Aunque aún falta por identificar los miARNs que se expresan de manera diferencial en las enfermedades pulmonares como los casos del miR-21 que incrementa su expresión tanto en asma como en fibrosis, del miR-let-7 que disminuye su expresión en asma y fibrosis, del let-7e-5p que incrementó su expresión tanto en tuberculosis como en cáncer y del miR-126 que incrementa su expresión en neumonía y asma, es posible que estos miARNs estén asociados al proceso inflamatorio y no sean específicos de la enfermedad.
3. Los miARNs exosomales que participan en la patología y fisiología de las enfermedades respiratorias se presentan en la *Figura 2*. Si bien los resultados son prometedores, aún es de gran importancia realizar la investigación de la fase clínica para su uso.

### Agradecimientos

Al Dr. Luis Horacio Gutiérrez González por la revisión crítica y discusión del manuscrito.

### REFERENCIAS

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
2. Sandfeld-Paulsen B, Aggerholm-Pedersen N, Baek R, Jakobsen KR, Meldgaard P, Folkersen BH, *et al*. Exosomal proteins as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. *Mol Oncol*. 2016;10(10):1595. doi: 10.1016/j.molonc.2016.10.003.
3. Frydrychowicz M, Kolecka-Bednarczyk A, Madejczyk M, Yasar S, Dworacki G. Exosomes-structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol*. 2015;81(1):2-10. doi: 10.1111/sji.12247.
4. Admyre C, Johansson SM, Qazi KR, Filén JJ, Lahesmaa R, Norman M, *et al*. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol*. 2007;179(3):1969-1978. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1969.
5. Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, Sjostrand M, Lee JJ, Lotvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 2007;9(6):654-659. doi: 10.1038/ncb1596.
6. Organización Mundial de la Salud. Asma. Published May 20, 2020. [Accesado 14 Febrero 2021] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
7. Huang F, Jia H, Zou Y, Yao Y, Deng Z. Exosomes: an important messenger in the asthma inflammatory microenvironment. *J Int Med Res*. 2020;48(2):300060520903220. doi: 10.1177/0300060520903220.
8. Fujita Y, Yoshioka Y, Ito S, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Intercellular communication by extracellular vesicles and their MicroRNAs in asthma. *Clin Ther*. 2014;36(6):873-881. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.05.006.
9. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico. Publicado 2020. [Accesado 14 Febrero 2021] Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico>
10. Mortaz E, Alipoor SD, Varahram M, Jamaati H, Garssen J, Mumby SE, *et al*. Exosomes in severe asthma: update in their roles and potential in therapy. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi: 10.1155/2018/2862187.
11. Sastre B, Cañas JA, Rodrigo-Muñoz JM, del Pozo V. Novel modulators of asthma and allergy: exosomes and microRNAs. *Front Immunol*. 2017;8:1. doi: 10.3389/fimmu.2017.00826.
12. Hernández AS. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin Supl*. 2009;5(Suppl. 1):1-5. doi: 10.1016/j.reuma.2008.11.012.
13. Kumar M, Ahmad T, Sharma A, Mabalirajan U, Kulshreshtha A, Agrawal A, *et al*. Let-7 microRNA-mediated regulation of IL-13 and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):1077-1085. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.034.
14. Esser J, Gehrmann U, D'Alexandri FL, Hidalgo-Estévez AM, Wheelock CE, Scheynius A, *et al*. Exosomes from human macrophages and dendritic cells contain enzymes for leukotriene biosynthesis and promote granulocyte migration. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):1032-1040.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.039.
15. Gon Y, Maruoka S, Inoue T, Kuroda K, Yamagishi K, Kozu Y, *et al*. Selective release of miRNAs via extracellular vesicles is associated with house-dust mite allergen-induced airway inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1586-1598. doi: 10.1111/cea.13016.
16. Pua HH, Ansel KM, Galli SJ, Vercelli D. MicroRNA regulation of allergic inflammation and asthma. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:101-108. doi: 10.1016/j.coi.2015.07.006.
17. Admyre C, Bohle B, Johansson SM, Focke-Tejkl M, Valenta R, Scheynius A, *et al*. B cell-derived exosomes can present allergen peptides and activate allergen-specific T cells to proliferate and produce TH2-like cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1418-1424. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.040.
18. Li F, Wang Y, Lin L, Wang J, Xiao H, Li J, *et al*. Mast cell-derived exosomes promote Th2 cell differentiation via OX40L-OX40 ligation. *J Immunol Res*. 2016;2016. doi: 10.1155/2016/3623898.

19. World Health Organization. The top 10 causes of death. Published 2020. [Accessed February 14, 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
20. Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno R de J, Pérez-Padilla JR, Cano-Salas MC, Fernández-Vega M, Salas-Hernández J, et al. Guía de Práctica Clínica Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Guía Mexicana de EPOC, 2020. *Neumol Cir Torax*. 2019;78(S1):4-76. doi: 10.35366/nts191a.
21. Salimian J, Mirzaei H, Moridikia A, Harchegani AB, Sahebkar A, Salehi H. Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers. *J Res Med Sci*. 2018;23:27. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_1054\_17.
22. Barnes PJ, Burney PGJ, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15076. doi: 10.1038/nrdp.2015.76.
23. Kadota T, Fujita Y, Yoshioka Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Extracellular vesicles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11):1801. doi: 10.3390/ijms17111801.
24. Alipoor SD, Mortaz E, Garssen J, Movassaghi M, Mirsaeidi M, Adcock IM. Exosomes and exosomal miRNA in respiratory diseases. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5628404. doi: 10.1155/2016/5628404.
25. Tan DBA, Armitage J, Teo TH, Ong NE, Shin H, Moodley YP. Elevated levels of circulating exosome in COPD patients are associated with systemic inflammation. *Respir Med*. 2017;132:261-264. doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.014.
26. Genschmer KR, Russell DW, Lal C, Szul T, Bratcher TE, Noerager BD, et al. Activated PMN exosomes: pathogenic entities causing matrix destruction and disease in the lung. *Cell*. 2019;176(1-2):113-126.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.002.
27. Monge ZAC, Estrada GCF. TEMA 7-2015: micro ARN y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD*. 2015;5(2):65-70. doi: 10.15517/rc\_ucr-hsjd.v5i2.18884.
28. Mizuno S, Bogaard HJ, Gomez-Arroyo J, Alhussaini A, Kraskauskas D, Cool CD, et al. MicroRNA-199a-5p is associated with hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression in lungs from patients with COPD. *Chest*. 2012;142(3):663-672. doi: 10.1378/chest.11-2746.
29. Du Y, Ding Y, Chen X, Mei Z, Ding H, Wu Y, et al. MicroRNA-181c inhibits cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by regulating CCN1 expression. *Respir Res*. 2017;18(1):155. doi: 10.1186/s12931-017-0639-1.
30. Paschalaki KE, Zampetaki A, Baker JR, Birrell MA, Starke RD, Belvisi MG, et al. Downregulation of MicroRNA-126 Augments DNA damage response in cigarette smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):665-668. doi: 10.1164/rccm.201706-1304LE
31. O'Leary L, Sevinc K, Papazoglou IM, Tildy B, Detillieux K, Halayko JA, et al. Airway smooth muscle inflammation is regulated by microRNA-145 in COPD. *FEBS Lett*. 2016;590(9):1324-1334. doi: 10.1002/1873-3468.12168.
32. Fujita Y, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Kosaka N, Yoshioka Y, et al. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J Extracell Vesicles*. 2015;4(1):1-12. doi: 10.3402/jev.v4.28388
33. Kara M, Kirki G, Kalemci S. Differential expression of microRNAs in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):21-26. doi: 10.17219/acem/28343.
34. Angulo M, Lecuona E, Sznajder JI. Rol de los microARN en las enfermedades pulmonares. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(9):325-330. doi: 10.1016/j.arbres.2012.04.011.
35. Coronado RE. Therapeutic effect of extracellular vesicles derived from adult/perinatal human mesenchymal stem cells. In: *Perinatal stem cells: research and therapy*. Elsevier Inc.; 2018:201-215. doi: 10.1016/B978-0-12-812015-6.00015-7.
36. Oglesby IK, Bray IM, Chotirmall SH, Stallings RL, O'Neill SL, McElvaney NG, et al. miR-126 is downregulated in cystic fibrosis airway epithelial cells and regulates TOM1 expression. *J Immunol*. 2010;184(4):1702-1709. doi: 10.4049/jimmunol.0902669.
37. Barreto-Rodríguez JO, Mejía ME, Buendía-Roldán I. Panorama actual de la fibrosis pulmonar idiopática en México. *Neumol Cir Torax*. 2015;74(4):256-261. [Accessed February 14, 2021] Disponible en: [www.revistanct.org.mx](http://www.revistanct.org.mx)
38. Kuse N, Kamio K, Azuma A, Matsuda K, Inomata M, Usuki J, et al. Exosome-derived microRNA-22 ameliorates pulmonary fibrosis by regulating fibroblast-to-myofibroblast differentiation *in vitro* and *in vivo*. *J Nippon Med Sch*. 2020;87(3):118-128. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2020\_87-302.
39. Dinh PUC, Paudel D, Brochu H, Popowski KD, Gracieux MC, Cores J, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. *Nat Commun*. 2020;11(1):1-14. doi: 10.1038/s41467-020-14344-7.
40. Mora G, Romero A, Maria M. Guía para pacientes con fibrosis pulmonar ideopática. Editorial Respira; 2012.
41. Njock MS, Guiot J, Henket MA, Nivelles O, Thiry M, Dequiedt F, et al. Sputum exosomes: Promising biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2018;74(3):309-312. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211897.
42. Wright EJ, Momeni A, Kraneburg UM, Otake LR, Echo A, Lee T, et al. Clinical significance of internal mammary lymph node biopsies during microsurgical breast reconstruction: review of 264 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):917e-922e. doi: 10.1097/PRS.0000000000002174.
43. Lino CCL, Henaoui IS, Courcot E, Otake LR, Echo A, Lee T, et al. miR-199a-5p is upregulated during fibrogenic response to tissue injury and mediates TGF $\beta$ -induced lung fibroblast activation by targeting caveolin-1. *Scott HS, ed. PLoS Genet*. 2013;9(2):e1003291. doi: 10.1371/journal.pgen.1003291.
44. Crespo P. La ruta RAS-ERK como diana antitumoral. *Redes señalización y estrategias Ter*. Publicado en línea 2009:123-137.
45. Sánchez-López E, Rodríguez-Díez R, Rodríguez-Vita J, Rayego-Mateos, Rodríguez-Díez RR, Rodríguez García E, et al. Revisiones cortas. El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF): factor clave en el inicio y la progresión del daño renal. *Nefrología*. 2009;29(5):382-391.
46. Liu G, Friggeri A, Yang Y, Milosevic J, Ding Q, Thannickal VJ, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med*. 2010;207(8):1589-1597. doi: 10.1084/jem.20100035.
47. Yang S, Banerjee S, De Freitas A, Sanders YY, Ding Q, Matalon S, et al. Participation of miR-200 in pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2012;180(2):484-493. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.10.005.
48. Kriegel AJ, Liu Y, Fang Y, Ding X, Liang M. The miR-29 family: Genomics, cell biology, and relevance to renal and cardiovascular injury. *Physiol Genomics*. 2012;44(4):237-244. doi: 10.1152/physiolgenomics.00141.2011.
49. Pottier N, Maurin T, Chevalier B, Puisségur MP, Lebrigand K, Robbe-Sermesant K, et al. Identification of keratinocyte growth factor as a target of microRNA-155 in lung fibroblasts: implication in epithelial-mesenchymal interactions. *Jin D-Y, ed. PLoS One*. 2009;4(8):e6718. doi: 10.1371/journal.pone.0006718.

50. Li H, Zhao X, Shan H, Liang H. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis: involvement in pathogenesis and potential use in diagnosis and therapeutics. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(6):531-539. doi: 10.1016/j.apsb.2016.06.010.
51. Ridge C, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(2):93-98. doi: 10.1055/s-0033-1342949.
52. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-Valle-Solis AA, Cabrera-Galeana P, et al. Mortality from cancer in Mexico: 2015 update. *Gac Mex Oncol*. 2019;17(1). doi: 10.24875/j.gamo.m18000158.
53. Medina Morales F, Salazar Flores M, García-Sancho MC, Franco MF. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000. *Rev Inst Nac Enferm Respir*. 2002;15(3):149-152.
54. Vinaccia S, Quiceno J, Fernández H, Contreras F, Bedoya B, Tobón S, et al. Calidad de vida, personalidad resistente y apoyo social percibido en pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar. *Psicol y Salud*. 2014;15(2):207-220.
55. Chen Z, Zeng H, Guo Y, Liu P, Pan H, Deng A, et al. MiRNA-145 inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by targeting c-Myc. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29(1):151. doi: 10.1186/1756-9966-29-151.
56. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446-454. doi: 10.1038/nature25183.
57. Rivas-Perez H, Nana-Sinkam P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: A review. *Respir Med*. 2015;109(4):437-442. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.001.
58. Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. *J Mol Med*. 2013;91(4):431-437. doi: 10.1007/s00109-013-1020-6.
59. Chow A, Zhou W, Liu L, Fong MY, Champer J, Van Haute D, et al. Macrophage immunomodulation by breast cancer-derived exosomes requires Toll-like receptor 2-mediated activation of NF- $\kappa$ B. *Sci Rep*. 2014;4:5750. doi: 10.1038/srep05750.
60. Raimondo S, Saieva L, Corrado C, Fontana S, Flugy A, Rizzo A, et al. Chronic myeloid leukemia-derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism. *Cell Commun Signal*. 2015;13(1). doi: 10.1186/s12964-015-0086-x
61. Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol*. 2015;17(6):816-826. doi: 10.1038/ncb3169.
62. Safaei R, Larson BJ, Cheng TC, Gibson MA, Otani S, Naerdemann W, et al. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(10):1595-1604. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0102.
63. Farazi TA, Spitzer JI, Morozov P, Tuschl T. MiRNAs in human cancer. *J Pathol*. 2011;223(2):102-115. doi: 10.1002/path.2806.
64. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*. 2006;9(3):189-198. doi: 10.1016/j.ccr.2006.01.025
65. Rabinowits G, Gerçel-Taylor C, Day JM, Taylor DD, Kloecker GH. Exosomal microRNA: A diagnostic marker for lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2009;10(1):42-46. doi: 10.3816/CLC.2009.n.006.
66. Liu Q, Yu Z, Yuan S, Xie W, Li C, Hu Z, et al. Circulating exosomal microRNAs as prognostic biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(8):13048-13058. doi: 10.18632/oncotarget.14369.
67. Yuan D, Xu J, Wang J, Pan Y, Fu J, Bai Y, et al. Extracellular miR-1246 promotes lung cancer cell proliferation and enhances radioresistance by directly targeting DR5. *Oncotarget*. 2016;7(22):32707-32722. doi: 10.18632/oncotarget.9017.
68. Jin X, Chen Y, Chen H, Fei S, Chen D, Cai X, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5311-5319. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0577.
69. Organización Mundial de la Salud. Influenza (Seasonal). Published November 2018. [Accessed February 15, 2021] Available in: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
70. Centro de Control de Enfermedades. Outbreak of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--April 2009. Publicado en Mayo 2009. [Accesado Febrero 15, 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a5.htm>
71. Luo M. Influenza virus entry. *Adv Exp Med Biol*. 2012;726:201-221. doi: 10.1007/978-1-4614-0980-9\_9.
72. Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P, García-Ortiz L, Hernández-Rodríguez S, Romero-Domínguez E, Ramírez-García S, et al. Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México. *Med Interna Mex*. 2016;32(2):213-224.
73. Testa JS, Apcher GS, Comber JD, Eisenlohr LC. Exosome-driven antigen transfer for MHC class II presentation facilitated by the receptor binding activity of influenza hemagglutinin. *J Immunol*. 2010;185(11):6608-6616. doi: 10.4049/jimmunol.1001768.
74. Bedford JG, Infusini G, Dagley LF, Villalon-Letelier F, Zheng MZ, Bennett-Wood V, et al. Airway exosomes released during influenza virus infection serve as a key component of the antiviral innate immune response. *Front Immunol*. 2020;11:1-14. doi: 10.3389/fimmu.2020.00887.
75. Maemura T, Fukuyama S, Kawaoka Y. High Levels of miR-483-3p are present in serum exosomes upon infection of mice with highly pathogenic avian influenza virus. *Front Microbiol*. 2020;11:1-8. doi: 10.3389/fmicb.2020.00144.
76. Zhang F, Sun X, Zhu Y, Qin W. Downregulation of miR-146a inhibits influenza A virus replication by enhancing the type I interferon response *in vitro* and *in vivo*. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:740-750. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.103.
77. Gui S, Chen X, Zhang M, Zhao F, Wan Y, Wang L, et al. Mir-302c mediates influenza A virus-induced IFN $\beta$  expression by targeting NF- $\kappa$ B inducing kinase. *FEBS Lett*. 2015;589(24PartB):4112-4118. doi: 10.1016/j.febslet.2015.11.011.
78. Peng S, Wang J, Wei S, Li C, Zhou K, Hu J, et al. Endogenous Cellular MicroRNAs mediate antiviral defense against influenza A virus. *Mol Ther-Nucleic Acids*. 2018;10:361-375. doi: 10.1016/j.omtn.2017.12.016.
79. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
80. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
81. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

82. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
83. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wanga Q, Li T, Liu Z, *et al.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
84. Shah VK, Fimal P, Alam A, Ganguly D, Chattopadhyay S. Overview of immune response during SARS-CoV-2 infection: lessons from the past. *Front Immunol*. 2020;11:1949. doi: 10.3389/fimmu.2020.01949.
85. Heininger U. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccines: Setting expectations appropriately. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(7):e123-e124. doi: 10.1097/INF.0000000000002741.
86. Hassanpour M, Rezaie J, Nouri M, Panahi Y. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. *Infect Genet Evol*. 2020;85:104422. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104422.
87. Giannesi F, Aiello A, Franchi F, Percario ZA, Affabris E. The role of extracellular vesicles as allies of HIV, HCV and SARS viruses. *Viruses*. 2020;12(5):571. doi: 10.3390/v12050571.
88. Khan MAAK, Sany MRU, Islam MS, Islam ABMMK. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19. *Front Genet*. 2020;11:765. doi: 10.3389/fgene.2020.00765.
89. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells Dev*. 2020;29(12):747-754. doi: 10.1089/scd.2020.0080.
90. Bertolazzi G, Cipollina C, Benos P V., Tumminello M, Coronello C. miR-1207-5p can contribute to dysregulation of inflammatory response in COVID-19 via targeting SARS-CoV-2 RNA. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:1-8. doi: 10.3389/fcimb.2020.586592.
91. Lu D, Chatterjee S, Xiao K, Riedel I, Wang Y, Foo R, *et al.* MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;148:46-49. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.08.017.
92. Khalaj K, Figueira RL, Antounians L, Lauriti G, Zani A. Systematic review of extracellular vesicle-based treatments for lung injury: are EVs a potential therapy for COVID-19? *J Extracell Vesicles*. 2020;9(1):1795365. doi: 10.1080/20013078.2020.1795365.
93. Organización Mundial de la Salud. *Pneumonia*. Publicado en Agosto 2019. [Accesado Febrero 15, 2021]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
94. Instituto Nacional de Salud Pública. ¡El invierno se acerca! Y la neumonía lo sabe. Publicado 2020. [Accesado Febrero 15, 2021]. Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/5121-dia-mundial-neumonia-invierno.html>
95. Forum of International Respiratory Societies. *The Global Impact of Respiratory Disease*. Second.; 2017.
96. Carroll KC, Adams LL. Lower respiratory tract infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0029-2016.
97. Periselneris JN, Brown JS, José RJ. *Pneumonia*. *Med (United Kingdom)*. 2020;48(6):351-355. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.03.002.
98. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, Jose AS, Torres A. Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2120. doi: 10.3390/ijms17122120.
99. Kovach MA, Singer BH, Newstead MW, Zeng X, Moore TA, White ES, *et al.* IL-36 $\gamma$  is secreted in microparticles and exosomes by lung macrophages in response to bacteria and bacterial components. *J Leukoc Biol*. 2016;100(2):413-421. doi: 10.1189/jlb.4A0315-087R.
100. Chahar HS, Corsello T, Kudlicki AS, Komaravelli N, Casola A. Respiratory syncytial virus infection changes cargo composition of exosome released from airway epithelial cells. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi: 10.1038/s41598-017-18672-5.
101. Wu X, Wu C, Gu W, Ji H, Zhu L. Serum exosomal microRNAs predict acute respiratory distress syndrome events in patients with severe community-acquired pneumonia. *Biomed Res Int*. 2019;2019. doi: 10.1155/2019/3612020.
102. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh RF, Wythe JD, *et al.* miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*. 2008;15(2):272-284. doi: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
103. Du W, Zhang K, Zhang S, Wang R, Nie Y, Tao H, *et al.* Enhanced proangiogenic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulated by a nitric oxide releasing polymer. *Biomaterials*. 2017;133:70-81. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.030.
104. Jansen F, Yang X, Hoelscher M, Cattelan A, Schmitz T, Proebsting S, *et al.* Endothelial microparticle-mediated transfer of microRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via spred1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles. *Circulation*. 2013;128(18):2026-2038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001720.
105. Huang F, Bai J, Zhang J, Yang D, Fan H, Huang L, *et al.* Identification of potential diagnostic biomarkers for pneumonia caused by adenovirus infection in children by screening serum exosomal microRNAs. *Mol Med Rep*. 2019;49(5):4306-4314. doi: 10.3892/mmr.2019.10107.
106. Dernowsek JA, Pereira MC, Fornari TA, Macedo C, Assis AF, Donate PB, *et al.* Posttranscriptional interaction between miR-450a-5p and miR-28-5p and STAT1 mRNA triggers osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*. 2017;118(11):4045-4062. doi: 10.1002/jcb.26060.
107. Dong G, Fan H, Yang Y, Zhao G, You M, Wang T, *et al.* 17 $\beta$ -Estradiol enhances the activation of IFN- $\alpha$  signaling in B cells by down-regulating the expression of let-7e-5p, miR-98-5p and miR-145a-5p that target IKK $\epsilon$ . *Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis*. 2015;1852(8):1585-1598. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.04.019.
108. Pacholewska A, Kraft M, Gerber V, Jagannathan V. Differential expression of serum microRNAs supports CD4+ T cell differentiation into Th2/Th17 cells in severe equine asthma. *Genes (Basel)*. 2017;8(12):383. doi: 10.3390/genes8120383.
109. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*; 2020. Accessed February 15, 2021. <http://apps.who.int/bookorders>.
110. Instituto Nacional de Salud Pública. *Tuberculosis: la enfermedad infecciosa más mortífera en el mundo*. Publicado 2020. [Accesado Febrero 15, 2021]. <https://www.insp.mx/avisos/5302-tuberculosis-enfermedad-infecciosa-mortifera.html>
111. Koch A, Mizrahi V. *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):555-556. doi: 10.1016/j.tim.2018.02.012.
112. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, *et al.* *Tuberculosis*. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):1-23. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
113. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):581-591. doi: 10.1038/nri3259.
114. Furin J, Cox H, Pai M. *tuberculosis*. *Lancet*. 2019;393(10181):1642-1656. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3.
115. Hadifar S, Fateh A, Yousefi MH, Siadat SD, Vaziri F. Exosomes in tuberculosis: still terra incognita? *J Cell Physiol*. 2019;234(3):2104-2111. doi: 10.1002/jcp.27555.

116. Diaz G, Wolfe LM, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Changes in the membrane-associated proteins of exosomes released from human macrophages after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Sci Rep*. 2016;6(1):1-10. doi: 10.1038/srep37975.
117. Kruh-Garcia NA, Wolfe LM, Dobos KM. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis. *Tuberculosis*. 2015;95(1):26-30. doi: 10.1016/j.tube.2014.10.010.
118. Alipoor SD, Tabarsi P, Varahram M, Movassaghi M, Dizaji MK, Folkerts G, et al. Serum exosomal miRNAs are associated with active pulmonary tuberculosis. *Dis Markers*. 2019;2019. doi: 10.1155/2019/1907426.
119. Lyu L, Zhang X, Li C, Yang T, Wang J, Pan L, et al. Small RNA profiles of serum exosomes derived from individuals with latent and active tuberculosis. *Front Microbiol*. 2019;10:1174. doi: 10.3389/fmicb.2019.01174.
120. Li Y, Yin Z, Fan J, Zhang S, Yang W. The roles of exosomal miRNAs and lncRNAs in lung diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4(1):1-12. doi: 10.1038/s41392-019-0080-7.
121. Wang K, Long B, Jiao JQ, Wang JX, Liu JP, Li Q, et al. MiR-484 regulates mitochondrial network through targeting Fis1. *Nat Commun*. 2012;3. doi: 10.1038/ncomms1770.
122. Hu X, Liao S, Bai H, Wu L, Wang M, Wu Q, et al. Integrating exosomal microRNAs and electronic health data improved tuberculosis diagnosis. *EBioMedicine*. 2019;40:564-573. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.023.
123. Papageorgiou SG, Kontos CK, Tsiakanikas P, Stavroulaki G, Bouchla A, Vasilatou D, et al. Elevated miR-20b-5p expression in peripheral blood mononuclear cells: A novel, independent molecular biomarker of favorable prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2018;70:1-7. doi: 10.1016/j.leukres.2018.04.014.
124. Nagpal N, Kulshreshtha R. miR-191: an emerging player in disease biology. *Front Genet*. 2014;5:99. doi: 10.3389/fgene.2014.00099.
125. Fu Y, Yi Z, Wu X, Li J, Xu F. Circulating microRNAs in patients with active pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(12):4246-4251. doi: 10.1128/JCM.05459-11.
126. Sharbati J, Lewin A, Kutz-Lohroff B, Kamal E, Einspanier R, Sharbati S. Integrated MicroRNA-mRNA-analysis of human monocyte derived macrophages upon *Mycobacterium avium* subsp. hominissuis infection. *PLoS One*. 2011;6(5):e20258. doi: 10.1371/journal.pone.0020258.
127. Bettencourt P, Marion S, Pires D, Santos LF, Lastrucci C, Carmo N, et al. Actin-binding protein regulation by microRNAs as a novel microbial strategy to modulate phagocytosis by host cells: the case of N-Wasp and miR-142-3p. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:19. doi: 10.3389/fcimb.2013.00019.
128. Guo L, Zhou L, Gao Q, Zhang A, Wei J, Hong D, et al. MicroRNA-144-3p inhibits autophagy activation and enhances *Bacillus Calmette-Guérin* infection by targeting ATG4a in RAW264.7 macrophage cells. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179772. doi: 10.1371/journal.pone.0179772.
129. Gu X, Gao Y, Mu DG, Fu EQ. MiR-23a-5p modulates mycobacterial survival and autophagy during *Mycobacterium tuberculosis* infection through TLR2/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway by targeting TLR2. *Exp Cell Res*. 2017;354(2):71-77. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.039.
130. Alipoor SD, Mortaz E, Tabarsi P, Farnia P, Mirsaeidi M, Garsen J, et al. Bovis *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages. *J Transl Med*. 2017;15(1):105. doi: 10.1186/s12967-017-1205-9.
131. Barwari T, Skroblin P, Mayr M. When sweet turns salty glucose-induced suppression of atrial natriuretic peptide by MicroRNA-425. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):813-816. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.008.
132. Smith VL, Cheng Y, Bryant BR, Schorey JS. Exosomes function in antigen presentation during an *in vivo Mycobacterium tuberculosis* infection. *Sci Rep*. 2017;7. doi: 10.1038/srep43578.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



# Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Proyección y perspectiva. A 85 años

## Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Projection and perspective. At 85 years

José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

**Palabras clave:** Neumología, tuberculosis, enfermedades respiratorias.  
**Keywords:** Pneumology, tuberculosis, respiratory diseases.

*Continuar la historia de una Institución no representa mera rutina. Conlleva un significado más trascendente: la captación de hechos de avance o transmutación, del recibo de impulsos y sofocamiento de defectos.*  
**Enrique Cárdenas de la Peña (febrero, 1998)**

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), en su existencia mayor de ocho décadas, ha tenido una historia respiratoria de relevancia nacional e internacional.<sup>1,2</sup>

### PROYECCIÓN (2008-2015)

En 2008 se nombra al Dr. José Rogelio Pérez Padilla como director general, iniciando un nuevo ciclo de apoyo a la investigación y aspectos académicos.

La pandemia de influenza A H1N1, en 2009, provocó el surgimiento de los primeros casos y muertes en nuestro instituto, las miradas del mundo se dirigieron a nuestro hospital, hubo la necesidad de reconvertir áreas para dar manejo oportuno a los pacientes aquejados con este virus,

la mitad del hospital se ocupó con este diagnóstico, las consultas se incrementaron exponencialmente al igual que la demanda de servicios y tratamiento antiviral.

Se colabora con instituciones nacionales e internacionales; tuvimos la visita de las diferentes agencias internacionales de salud como la Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) y *Center of Diseases Control* (CDC), además de diferentes observadores extranjeros, todos reconocieron el enorme trabajo y desempeño del personal ante esta nueva enfermedad. Se adquirieron nuevos monitores y ventiladores de última generación para afrontar esta pandemia, hubo capacitación a médicos de primer contacto y se impartieron cursos online sobre esta enfermedad.

Se editó un libro sobre este tópico junto con la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax (SMNYCT) y se reportaron a través de artículos científicos los pormenores de la identificación, comportamiento y manejo de este virus (*Figura 1*).

La página web del instituto se ubicó, dentro de la red de hospitales a nivel mundial, como la más visitada en 2009.

Se recibió una comisión médica de Singapur interesados en el cultivo y manipulación del virus de la influenza A H1N1 teniendo una comunicación directa con la Dra. Manjarrez.

Hubo una producción científica importante sobre este tópico, se nombró al personal del INER como consultores de la OMS/OPS en influenza.

Se inició el plan de reconversión hospitalaria donde áreas de hospitalización se adecuaron para la atención del paciente crítico, llegándose a tener hasta 70 pacientes con intubación orotraqueal a la vez, el mismo esquema se utiliza en los años subsecuentes para las temporadas invernales de influenza anual.

Se impulsa la ventilación mecánica con la adquisición de equipamiento acorde a las necesidades del paciente

#### Correspondencia:

**Dr. José Luis Sandoval-Gutiérrez**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

**Correo electrónico:** sandovalgutierrez@gmail.com

Recibido: 28-V-2021; aceptado: 10-VI-2021.

**Citar como:** Sandoval-Gutiérrez JL. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Proyección y perspectiva. A 85 años. *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 286-290. <https://dx.doi.org/10.35366/103453>

crítico y la preparación en aerosolterapia e inhaloterapia con cursos académicos anuales; se apertura la convocatoria del grado de Técnico Superior Universitario (TUS) en terapia respiratoria.

Se forma con personal del INER y de otros centros académicos la Asociación Mexicana de Bioseguridad (AMEXBIO), la cual tuvo gran relevancia en las cuestiones de control de infecciones y diseminación de la influenza A H1N1.

Se realizaron varios documentales por televisoras nacionales y extranjeras sobre cómo el instituto enfrentó la primera pandemia del siglo XXI.

Se logra la certificación hospitalaria acorde a los lineamientos del Consejo Nacional de Salud, basados en lo estipulado en la Joint Commission de Estados Unidos de América.

Aumenta el número de solicitantes a la escuela de enfermería para el grado de licenciatura, así como lo correspondiente al posgrado de terapia intensiva en enfermería.

Se realiza el Simposio Internacional de Bioseguridad y Biocustodia en las instalaciones del INER teniendo una concurrencia exitosa.

Se incrementa el número de rotaciones de médicos en proceso de formación de especialidad de diferentes sedes hospitalarias en el país.

Se remodela el Servicio de Urgencias Respiratorias, así como recuperación del Servicio de Cirugía.

Se hacen cursos de ventilación mecánica y terapia respiratoria para médicos, enfermeras, inhaloterapistas y personal afín.

Se impulsa la capacitación en reanimación cardiopulmonar básica y avanzada (ACLS) para todo el personal a cargo del paciente crítico.

Se estimulan diferentes alianzas con la industria farmacéutica para la investigación de varios medicamentos con acción en la vía aérea.

Se difunde una cultura de bioseguridad a través de la formación del comité y la necesidad de la autorización del mismo para la realización de los nuevos proyectos de investigación.

Se recibe una delegación de personal de salud de Argentina que acuden con la comisión de observar la operatividad de nuestro instituto.

Se desarrollan cursos de ultrasonido e imagen de tórax impartidos por radiólogos y neumólogos del INER.

El instituto ha tenido una participación relevante en las medidas a seguir en salud ambiental y control del aire.

Médicos en proceso de formación para la especialidad en neumología hacen rotaciones a centros académicos en el extranjero para fortalecer su entrenamiento.

Se realizan las caminatas anuales para el paciente diabético/hipertenso, además de las tradicionales para el paciente con EPOC, fibrosis pulmonar y aquellos con el hábito de tabaquismo.

Se apoya con el servicio de ambulancia del servicio de urgencias respiratorias para traslados interhospitalarios por situación de estudios diagnósticos o procedimientos terapéuticos, así como los que requieran por situación especial su egreso a domicilio, inclusive a estados circunvecinos a la Ciudad de México.

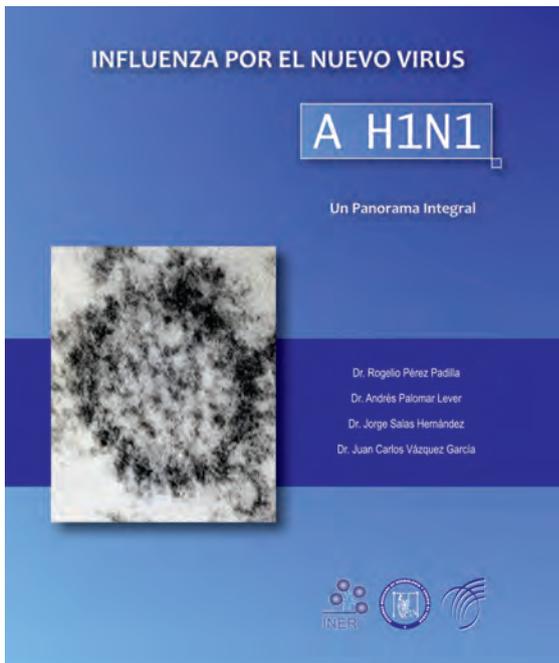
Se apertura el pasillo cultural donde cada mes, artistas del INER o fuera del mismo, presentan diferentes expresiones, manifestando sus inquietudes, deseos o su versión de la vida contemporánea.

## PERSPECTIVA (2016-ACTUALIDAD)

Hay una cantidad enorme de logros a través de la historia del INER (*Tabla 1*) y varios médicos han encabezado la Dirección General (*Tabla 2*).

Son muchos los retos que actualmente enfrenta el instituto, la epidemiología hospitalaria cambió, ya que sólo 5% de los ingresos son por tuberculosis, el resto representa patología variada, encabezando asma, neumonías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer pulmonar, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), patología quirúrgica, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (HAP), paciente crítico neumológico, etcétera.<sup>3,4</sup>

La salud pública ha girado hacia la neumología, ya que los padecimientos respiratorios son la primera causa de



**Figura 1:** Libro *Influenza por el nuevo virus A H1N1*, editado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax (SMNYCT).

Tomada de: <https://www.laleo.com/influenza-por-el-nuevo-virus-a-h1n1-un-panorama-integral-p-6796.html>

**Tabla 1:** Logros relevantes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Primera intubación orotraqueal en una lobectomía en México
Primer laboratorio de fisiología respiratoria en México
Primeros estudios sobre la efectividad de la estreptomina y kanamicina
Primeros trasplantes pulmonares (adulto y pediátrico) en Latinoamérica
Primer reporte de características clínicas de los pacientes con influenza A H1N1
Primera aplicación de la ventilación NAVA en México
Centro de investigación con más publicaciones internacionales de neumopatía intersticial en el orbe
Liderazgo en clínica de tabaquismo
Centro especializado en enfermedades respiratorias del paciente con VIH
Primer caso detectado en México de COVID-19 (27 de febrero de 2020)

NAVA = *neurally adjusted ventilatory assist*; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

muerte en el mundo y en México.<sup>5</sup> La EPOC representa la tercera causa de muerte en el mundo.<sup>6</sup>

Se remodela el estacionamiento utilizando material que evita inundación, colocándose señales de protección civil para puntos de reunión y rutas de evacuación.

Se remodela el servicio de mantenimiento y servicios generales.

El instituto se ha convertido en un centro de referencia para el resto del país, tiene una actividad académica amplia y con alcance internacional.

Ha aumentado el número de aspirantes a la residencia médica de Neumología tanto del adulto como del paciente pediátrico, los cursos de cirugía de tórax y otorrinolaringología son galardonados como los mejores del país.

El Servicio de Inmunología y Alergia cuenta con una participación relevante dentro de la patología respiratoria, es común ver miembros de la comunidad médica participar y encabezar la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax (SMNYCT), el Consejo Nacional de Neumología (CNN), participar en los congresos de ATS, la latinoamericana (ALAT) y la europea (ERS).

El personal sigue estando activo en los subsecuentes rebotes de la influenza A H1N1, tuberculosis multidrogoresistente y en el paciente VIH con neumopatía.

El cáncer pulmonar tiene una atención especial en nuestro centro, aumentando los años de supervivencia de este mal, mejorando la atención y detección oportuna del mismo.

La mayoría de las escuelas de medicina tanto públicas como privadas en la Ciudad de México llevan su curso de neumología dentro de las instalaciones y cada vez más residentes de otras especialidades no neumológicas solicitan su rotación en nuestro instituto.

La mayoría de los egresados de la especialidad de neumología en el país se formaron en el INER.

El laboratorio de fisiología respiratoria es de los más relevantes en Latinoamérica, pionero de la capacitación en espirometría a través del curso avalado por la *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) de los Estados Unidos.

Es el centro hospitalario con más neumólogos adscritos en el país y el principal lugar formador de cirujanos de tórax.

El Servicio de Rehabilitación Pulmonar es líder a nivel Latinoamérica, se tienen convenios con la fundación Telefón y con las diversas escuelas de medicina física y terapia respiratoria en el país.

El Departamento de Fibrobroncoscopia cuenta con el mayor número de procedimientos anuales en México.

Se remodela el Servicio de Laboratorio Clínico y se actualizan los dispositivos diagnósticos.

El INER es líder en el trasplante coclear contando con el apoyo de agrupaciones altruistas como Fundación Azteca para el desarrollo de los mismos.

La clínica de sueño es pionera en la formación de egresados de la especialidad, donde derivó la Academia Mexicana del Dormir.

Es centro de referencia nacional de tuberculosis multidrogoresistente.

Se cuenta con alrededor de 100 investigadores con reconocimiento en el Sistema Nacional de Investigadores (SNI), teniendo una productividad científica de más de 200 artículos indexados por año, convirtiéndonos en el tercer lugar dentro de los institutos nacionales de salud con atención asistencial.

**Tabla 2:** Directores generales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Dr. Donato G. Alarcón (1936-1947)
Dr. Fernando Rébora Gutiérrez (1947-1956, 1965-1967)
Dr. Ismael Cosío Villegas (1956-1965)
Dr. Miguel Jiménez Sánchez (1967-1977)
Dr. José Luis Luna Aguilar (1977-1980)
Dr. Horacio Rubio Monteverde (1980-1992)
Dr. Jaime Villalba Caloca (1993-2003)
Dr. Fernando Cano Valle (2003-2008)
Dr. José Rogelio Pérez Padilla (2008-2013)
Dr. Jorge Salas Hernández (2013- )

Se galardonó al Dr. Moisés Selman Lama con el Premio Nacional de Ciencias y Artes 2008, por sus grandes aportaciones a la patología intersticial pulmonar.

Varios miembros del INER pertenecen a la Academia Nacional de Medicina y en los últimos años se han anexado tres más, en la historia de la misma la han encabezado los Dres. Alarcón y Cosío, el primero además fue director de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Existe intercambio académico con universidades del mayor prestigio fuera del país.

Se ha consolidado el desarrollo de maestrías y doctorados con reconocimiento de diferentes universidades, así como estancias posdoctorales de estudiantes nacionales y extranjeros.

Las escuelas de enfermería obtienen reconocimiento de la UNAM y la de terapia respiratoria con la titulación de técnico superior universitario, ésta es la primera en México y acaba de cumplir 12 años.

Se cuenta con la especialidad de Terapia Intensiva para licenciadas en enfermería con reconocimiento de la ENEO, teniendo en la actualidad más de 200 egresados.

Actualmente, el instituto atiende más de 16,000 urgencias al año, 4,500 ingresos, 70,000 consultas, cuenta con más de 130 médicos residentes nacionales y extranjeros de especialidad de diferentes áreas, casi 3,000 trabajadores en cuanto personal basificado y de contrato, 178 camas censables que pueden llegar a ser 230 con las no censables, lo cual nos convierte en el centro respiratorio más grande en el continente americano.

Se obtiene de nuevo la certificación hospitalaria por el consejo correspondiente.

Se impulsa el desarrollo de los diferentes modos ventilatorios y la utilización de la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) en el paciente crítico.

Se produce la revista Neumología y Cirugía de Tórax (NCT) en convenio con la SMNYCT y seis asociaciones iberoamericanas.

En 2016 se otorga al INER el Premio Nacional de Calidad.<sup>7</sup>

El 22 de marzo de 2018 en el marco del LXXXII Aniversario del INER se rinde un homenaje póstumo al Dr. Donato G. Alarcón, reconociéndose con su nombre al edificio de gobierno (*Figura 2*).<sup>8</sup>

Es nombrado el Dr. Gustavo Reyes Terán médico-investigador del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) del INER, titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CINSHAE).

El 27 de febrero de 2020 se diagnostica en el Servicio de Urgencias el primer paciente con SARS-CoV-2 virus agente del COVID-19 en el país, se intensifican las actividades de terapia intensiva a través de la reconversión



**Figura 2:** Edificio de Gobierno Donato G. Alarcón del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Tomada de: <https://news-blogs.cisco.com/americas/es/2020/05/21/apoya-cisco-a-iner-con-soluciones-de-it-en-su-reconversion-hospitalaria-para-enfrentar-la-contingencia/>

hospitalaria, se aprovecha la estructura de distanciamiento natural del edificio, llegando a tener más de 100 pacientes en promedio por día con intubación orotraqueal, ventilación mecánica y el manejo correspondiente de medicina crítica.

El INER se convierte en el hospital con más camas de terapia intensiva dedicadas al manejo de esta pandemia en Latinoamérica.

Se adquieren nuevos equipos de ventilación mecánica, ultrasonido, toma de placas portátiles de tórax y bombas de infusión.

Se autoriza por parte de la UNAM la apertura del Curso de Especialidad de Infectología de Adultos.

Se presenta el proyecto de especialidad dual de Neumología-Medicina Crítica.

Se impulsa la especialización de enfermería especialista en nefrología (UNAM-ENEO).

Se actualiza la página del instituto ofertándose la posibilidad de teleconsulta.

Se le otorga al INER el Premio Nacional de Salud por la iniciativa privada, también a nivel de la presidencia se reconoció con el galardón Miguel Hidalgo.<sup>9,10</sup>

Se termina la construcción de la nueva torre de investigación.

Se develan los murales de «Agradecimiento» y «Amigos del INER» a la entrada del Instituto con los nombres de las personas que aportaron su tiempo, conocimiento y esfuerzo a la lucha contra el COVID-19.

Como lo menciona el Dr. Rubén Saucedo Lumbres egresado del instituto en la década de los 90:

«El gigante añoso sigue dando batalla».

Cada vez más miembros del ámbito académico, cultural, artístico, político y deportivo reconocen al INER como el lugar donde encontraron la salud de familiares, amigos o su persona.

La historia se está escribiendo, se ha avanzado a pasos agigantados en el último lustro.<sup>11</sup>

Para finalizar, el Dr. Enrique Cárdenas de la Peña mencionó sobre el INER:

«México entraña una ancestral tradición hospitalaria y el sanatorio Huipulco aparece como banderín de una pléyade de lugares que cura...»

Por todo lo anterior la nueva época está por escribirse y definirse en el futuro, caracterizándonos tres valores: *orgullo, tradición y servicio.*

¡Larga vida a la salud respiratoria!

¡Larga vida al INER!

### REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ismael Cosío Villegas. [Accesado 15 de enero del 2021] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/>
2. Cárdenas de la Peña E. Del Sanatorio de Huipulco al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Cincuenta años. Volúmenes I-II. México: Secretaría de Salud; 1986.
3. Cárdenas de la Peña E. INER: cinco años más, 1987-1991. México, D.F.: SSA, INER; 1992.
4. Cárdenas de la Peña E. INER, 1992-1997 Continuidad. México: ECP; 1998.
5. Sandoval-Gutierrez JL, Reyes ES, Bautista EB. Pulmonary diseases: first cause of mortality in the world. *Chest*. 2011;139(6):1550. doi: 10.1378/chest.11-0021.
6. These are the top 10 global causes of death - but two diseases are in decline. 2021 [Accesado 01 febrero del 2021]. Available in: <https://www.weforum.org/agenda/2021/02/top-10-global-causes-death/>
7. Premio Nacional de Calidad en Salud 2016. [Accesado 01 de febrero de 2021] Disponible en: [http://www.iner.salud.gob.mx/interna/sistemacalidad\\_premionacionalcalidad2016.html](http://www.iner.salud.gob.mx/interna/sistemacalidad_premionacionalcalidad2016.html)
8. La Dirección General Informa. [Accesado 15 de febrero de 2021] Disponible en: <http://iner.salud.gob.mx/descargas/educacion/boletin/boletin109.pdf>
9. El Premio Nacional de Salud un reconocimiento a la empatía y al amor en favor a México. [Accesado 03 de febrero de 2021] Disponible en: <https://www.somoshermanos.mx/el-premio-nacional-de-salud-un-reconocimiento-a-la-empatia-y-al-amor-en-favor-a-mexico/>
10. Presidente entrega Condecoración 'Miguel Hidalgo' Grado Placa a hospitales federales COVID. [Accesado 17 de febrero 2021] Disponible en: <https://www.gob.mx/presidencia/prensa/presidente-entrega-condecoracion-miguel-hidalgo-grado-placa-a-hospitales-federales-covid?idiom=es>
11. Salas Hernández J. Olvera Masetto E. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. 80 años de servicio. México: Ed. Intersistemas; 2017.

**Conflicto de intereses:** El autor declara no tener conflicto de intereses.



# Metástasis gastrointestinales secundarias a adenocarcinoma invasivo pulmonar en un paciente joven: a propósito de un caso

## Gastrointestinal metastases secondary to aggressive pulmonary adenocarcinoma in a young patient: case report

Gabriela Zurita-Aguirre,\* Natalia Naveda-Pacheco,\* Sergio Poveda-Granja,\* Pedro Marín-Castro†

\*Hospital «Carlos Andrade Marín», Quito-Ecuador; †Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Guayaquil-Ecuador.

**RESUMEN.** El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad en pacientes oncológicos a nivel mundial. Para que una célula se transforme en cancerígena necesita de varias mutaciones genéticas; dichas mutaciones se producen por múltiples factores predisponentes. La incidencia de este tipo de cáncer es más común en pacientes fumadores y mayores de 40 años; teniendo una aparición menos marcada en pacientes jóvenes. **Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente masculino de 23 años de edad referido de un hospital de primer nivel por diagnósticos de hemorragia digestiva alta más síndrome constitucional sin llegar a un diagnóstico de base y de difícil manejo. Se realizan exámenes en nuestro nosocomio, los cuales evidencian los hallazgos posteriormente descritos. El paciente tiene una evolución tórpida añadiéndose hemoptisis y signos de insuficiencia respiratoria, negándose a realizar biopsia, llegando a fallecer por múltiples complicaciones; familiares acceden a biopsia *postmortem* encontrando adenocarcinoma invasivo no mucinoso. **Conclusiones:** En el presente caso encontramos un paciente con un estadio avanzado de la enfermedad, que presenta un tumor altamente agresivo, como es común en estos casos. La interpretación errónea del cuadro clínico en estadios iniciales y la falta de interés por parte del paciente para llegar a un diagnóstico conllevaron a un diagnóstico tardío *postmortem*; aunque desgraciadamente si se lograba un diagnóstico oportuno, el tratamiento oncológico hubiera sido pobre con una baja supervivencia.

**Palabras clave:** Cáncer pulmón, adenocarcinoma pulmón, metástasis gástrica, metástasis duodenal, paciente joven.

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia del cáncer de pulmón a nivel mundial es alta y juega un papel muy importante en la mortalidad, siendo la primera causa de muerte por cáncer en el mundo.<sup>1</sup> Las clases histológicas del cáncer de pulmón son: el carcinoma de células

**ABSTRACT.** Lung cancer is the type of cancer with the highest mortality in the whole world. For a cell to become cancerous it needs to undergo through several genetic mutations; which occur due to multiple predisposing factors. That is why in this type of cancer it is more common in smokers and patients over 40 years old; having less incidence in young patients. **Clinical case:** We present a case of a 23-year-old male patient referred from a first-level hospital duo to diagnoses of upper gastrointestinal bleeding + constitutional syndrome that were difficult to manage. Exams were made evidencing described later. Having a torpid evolution adding hemoptysis and signs of respiratory failure, refusing to perform a biopsy, eventually dying from multiple complications; relatives accept a post-mortem biopsy finding invasive non-mucinous adenocarcinoma. **Conclusions:** In the present case we found a patient in an advanced stage with a highly aggressive tumor as is common in these cases. The erroneous interpretation of the clinical case in the initial stages and the lack of importance on the part of the patient leading to a late diagnosis; although if we make an opportune diagnosis the oncological treatment is poor with a low survival.

**Keywords:** Lung cancer, lung adenocarcinoma, gastric metastasis, duodenum metastasis, young patient.

pequeñas, carcinoma de células grandes, carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma.<sup>2</sup> En las etapas más avanzadas se puede desarrollar metástasis a sitios extratorácicos siendo más común al hígado, glándulas suprarrenales, cerebro y huesos.<sup>3,4</sup> Las metástasis del tracto gastrointestinal son extremadamente raras y presentan una sintomatología variada.<sup>5</sup>

#### Correspondencia:

Dr. Pedro Marín-Castro

Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Guayaquil-Ecuador.

**Correo electrónico:** pedro.mc91md@gmail.com

Recibido: 10-V-2021; aceptado: 29-X-2021.

**Citar como:** Zurita-Aguirre G, Naveda-Pacheco N, Poveda-Granja S, Marín-Castro P. Metástasis gastrointestinales secundarias a adenocarcinoma invasivo pulmonar en un paciente joven: a propósito de un caso. *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 291-295. <https://dx.doi.org/10.35366/103454>

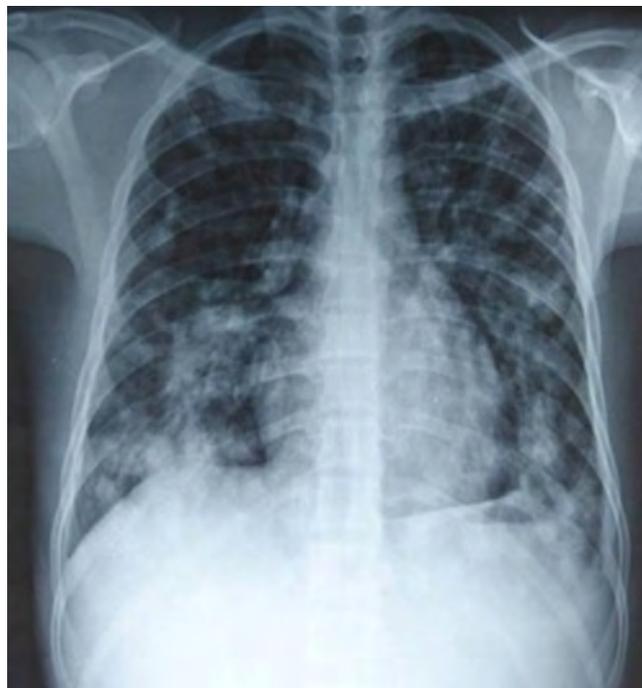
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 23 años de edad, agricultor, nacido y residente de la provincia de Napo, sin antecedentes patológicos personales de importancia, sin antecedentes tabáquicos ni historia familiar de patologías relacionadas. Acude a hospital de primer nivel por rinorrea, alza térmica de predominio nocturno, astenia y pérdida de peso no cuantificada de larga data que se acompaña hace 72 horas con dolor abdominal difuso y hematemesis activa, seguida de deposiciones melénicas no cuantificadas, donde se transfunden tres concentrados globulares y ante no poder controlar el cuadro deciden referir a nuestro hospital. Se realizan estudios complementarios entre estos se encuentran: anemia marcada (hemoglobina 6.7 mg/dL; hematocrito 21.4%), marcadores tumorales negativos, excepto CA 125 (147.70 U/mL), endoscopia digestiva alta en la que se observa úlcera gástrica y duodenal Forrest III sin toma de biopsia correspondiente, como hallazgo incidental se encuentra *Ascaris lumbricoides* a nivel del bulbo duodenal; en la radiografía de tórax se observa patrón nodular algodonoso bilateral de predominio en bases (*Figura 1*); en la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen-pelvis simple se observa hepatoesplenomegalia; en la TAC de tórax simple se contemplan múltiples nódulos con infiltrado de aspecto algodonoso bilaterales, que predominan en las bases donde tienden a confluir, sin signos de necrosis, con derrame pleural basal bilateral y derrame pericárdico leve (*Figura 2*). Ante estos hallazgos el Servicio de Medicina Interna considera probable síndrome de Löffler, por la IgE francamente elevada, presencia de *Ascaris* y trastorno pulmonar aparentemente agudo, por lo que inician esquema antiparasitario a base de albendazol, asociado a fluconazol, por hallazgos tomográficos y medidas farmacológicas instauradas, el Servicio de Cirugía Torácica recomienda biopsia pulmonar, la misma que no se realiza por negativa del paciente y familiares.

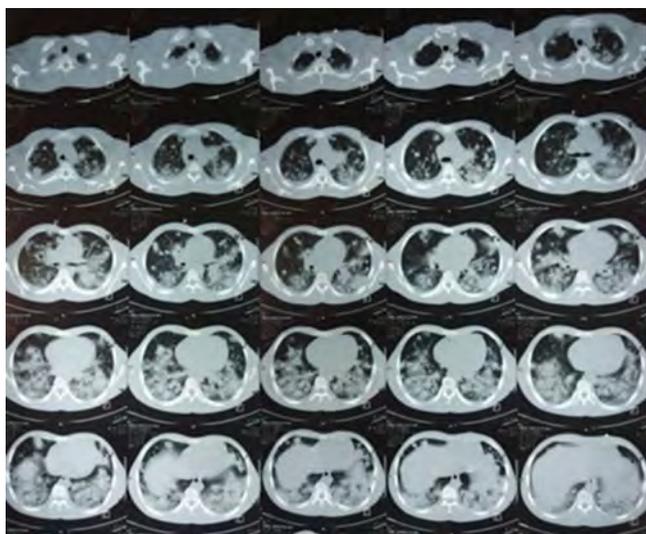
Posteriormente, se añade tos con expectoración hemoptoica y franca insuficiencia respiratoria, la gasometría arterial reporta alcalosis respiratoria e insuficiencia respiratoria tipo I (pH 7.50, pCO<sub>2</sub> 23.3, pO<sub>2</sub> 37, HCO<sub>3</sub> 17.7, SatO<sub>2</sub> 73%), por lo que el paciente es intubado e ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Durante su hospitalización en este servicio presenta choque séptico con requerimientos altos de parámetros ventilatorios (presión positiva al final de la espiración [PEEP]) y sepsis de foco no filiado, informe de estudio microscópico negativo para células neoplásicas en lavado y cepillado bronquial, con eco testicular normal, con rastreo de tuberculosis negativo (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y bacilos ácido alcohol resistentes [BAAR]); con la sospecha de parásitos adicionales (*Toxocara*), se decide reiniciar esquema antiparasitario más corticoide, el paciente presenta evolución favorable y permite retiro

progresivo de soportes ventilatorios y hemodinámicos, egresa de la UCI al cumplir cinco días de hospitalización e ingresa al Servicio de Medicina Interna.

En controles tomográficos de tórax subsiguientes se reporta regresión parcial de nódulos pulmonares, en ápices algunos nódulos con cavitaciones, nuevos consolidados con broncograma aéreo en segmento 6 izquierdo y base derecha más reporte de laboratorio de *Klebsiella pneumoniae* multisensible en cultivo de esputo y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente 4 × 10<sup>4</sup> (4) UFC/mL en cultivo de secreción traqueal, se inicia antibioticoterapia a base de ureidopenicilina y glucopéptido; se plantea por segunda ocasión biopsia pulmonar por cirugía torácica, sin embargo, el paciente presenta nueva recaída, precedida de deposiciones melénicas abundantes, caracterizado por respiración paradójica e hipoxemia, es ingresado por segunda ocasión a la UCI donde se coloca soporte ventilatorio no invasivo como primera instancia, por mal acoplamiento y perpetuación del fallo se procede a ventilación mecánica invasiva (VMI) en modo controlado por presión y se optimiza esquema de antibiótico a base de carbapenémico y glucopéptido, manteniendo antiparasitario (albendazol) y sumando equinocandina por probable componente micótico. El Servicio de Gastroenterología, por persistencia de melenas y choque, realiza nueva videoendoscopia digestiva alta (VEDA), en la que se reporta úlcera gástrica y duodenal Forrest III tomando tejido para estudio histopatológico con resultado de células neoplási-



**Figura 1:** Radiografía de tórax de ingreso.



**Figura 2:** Tomografía computarizada de tórax con hallazgos descritos.

cas pobremente diferenciadas que invaden mucosa (*Figura 3*), por lo que se considera transfusión de concentrados globulares e infusión de omeprazol, el choque catalogado como mixto hipovolémico y séptico se torna refractario con requerimiento de infusión de hidrocortisona y un segundo vasoactivo. El ecocardiograma reporta derrame pericárdico severo circunferencial con signos iniciales de taponamiento cardíaco, cirugía cardíaca resuelve el cuadro mediante pericardiocentesis, citoquímico compatible con exudado, cultivo del mismo reporta días posteriores *E. coli* multisensible. Paciente con respuesta desfavorable a todas las medidas instauradas, infectología recomienda inicio de itraconazol más anfotericina y antifúngicos como última medida de salvataje; el paciente se encuentra con requerimientos altos de parámetros ventilatorios (PEEP) todo el tiempo, desarrolla tolerancia a fármacos sedantes con la complicación subsecuente de fístula broncopleural, finalmente se consigue sedación profunda con remifentanilo y propofol.

En el contexto de un paciente con evolución catastrófica, sangrado digestivo persistente, pancitopenia y necesidad de transfusión de hemoderivados a repetición, además de fallo multiorgánico en el que destaca el respiratorio y cardiovascular, a pesar de varias estrategias ventilatorias con tendencia a la hipoxemia e hipercapnia que contribuye a la perpetuación de la acidosis de componente mixto, hemodinámicamente inestable con dosis máximas de vasoactivos (norepinefrina y adrenalina) con microdinamia, y después de haber recibido antibiotico-terapia de amplio espectro, antifúngicos, antifímicos y antiparasitarios sin respuesta a ninguno de ellos, se consigna orden de no reanimación cardiopulmonar (RCP) y limitación del esfuerzo terapéutico.

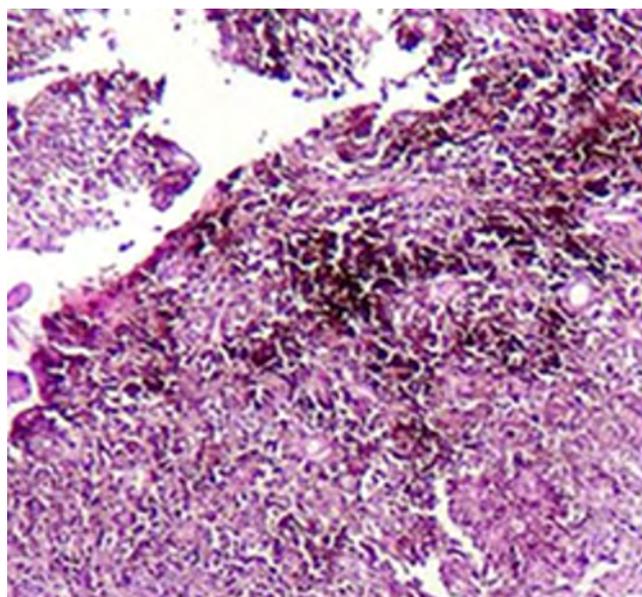
El paciente fallece a los 23 días de la segunda hospitalización en la UCI. Cirugía torácica realiza biopsia pulmonar *postmortem* con informe posterior de adenocarcinoma invasivo no mucinoso en patrón de crecimiento lepidico, neumonitis intersticial y daño alveolar difuso.

## DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón en adultos jóvenes es una patología rara y tiene características que lo diferencian de las presentaciones en los adultos mayores, normalmente es de características más agresivas; y es más común encontrarlo en hombres que en mujeres.<sup>1</sup> El subtipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma.<sup>2</sup> Alrededor de 55% de los pacientes al momento del diagnóstico ya presentan metástasis a distancia.<sup>4</sup>

Las metástasis que migran del cáncer de pulmón al tracto gastrointestinal son raras; siendo más común encontrarlas en el hígado, las glándulas suprarrenales, huesos y cerebro.<sup>5</sup> El lugar más frecuente de las metástasis gastrointestinales es el intestino delgado, con mayor frecuencia en el yeyuno, íleo y duodeno; siguiendo las metástasis gástricas y por último las colónicas.<sup>6,7</sup> El adenocarcinoma pulmonar es el tipo histológico más frecuente encontrado en las metástasis gástricas y del intestino delgado.<sup>8</sup>

La vía de implantación de las metástasis es por vía hematogena; las células migran hasta la submucosa gástrica; es por eso que sólo se llega a un diagnóstico cuando hay un crecimiento considerable de la metástasis.<sup>4</sup> Los pacientes con cáncer de pulmón primario con metástasis al tracto digestivo normalmente son asintomáticos al ini-



**Figura 3:** Estudio de histopatología de metástasis gástrica.

cio.<sup>8,9</sup> Llegan a producir síntomas cuando ya han invadido la totalidad de la pared gástrica o intestinal; es un tumor de crecimiento rápido que ocluye la luz endoluminal, pudiendo desarrollar síntomas de obstrucción intestinal, aunque es más común encontrar que debuten como una perforación de víscera hueca por la necrosis central que se produce.<sup>10-12</sup>

El sangrado digestivo producto de una metástasis de un cáncer de pulmón es muy raro.<sup>4-6</sup> Las manifestaciones clínicas más frecuentes cuando hay compromiso del tracto gastrointestinal suelen ser dolor abdominal crónico en el epigastrio y sangrado crónico debido a melena y anemia.<sup>4-6,13</sup>

En nuestro caso presentamos un paciente que aparentemente se encontraba sano, sin diagnóstico ni historia personal o familiar de cáncer; debutando su patología con sangrado digestivo y síndrome constitucional. El diagnóstico de metástasis gastrointestinal fue sospechado desde la segunda endoscopia y confirmado con los resultados histopatológicos *posmortem* de la biopsia pulmonar. Es importante considerar la presencia de metástasis gastrointestinales en todo paciente con cáncer de pulmón que presente síntomas como melena, dolor abdominal, dispepsia, distensión o que acuda a emergencia con inestabilidad hemodinámica de causa no conocida. También es importante recordar que se debe investigar un sangrado oculto en pacientes con cáncer de pulmón y anemia por deficiencia de hierro o caída de hemoglobina y hematocrito, incluso en pacientes asintomáticos.

El sangrado gastrointestinal debe ser tratado de manera conservadora con fluidos y transfusiones sanguíneas hasta que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable y la hemorragia pare.<sup>4-6</sup> Sin embargo, en casos de sangrado masivo difícil de controlar se requiere plantear una resección quirúrgica para controlar el sangrado; si encontramos un paciente con cáncer metastásico estable, lo ideal sería el manejo con tratamiento de soporte quimioterápico sin cirugía debido a que nos encontramos ante un paciente con un estadio avanzado.<sup>14,15</sup>

La prognosis de las metástasis gástricas y duodenales en los pacientes con cáncer de pulmón primario es muy baja.<sup>14,15</sup> Después de un episodio de sangrado digestivo la supervivencia se pronostica de semanas a pocos meses. En el paciente presentado la supervivencia fue baja; superando las cinco semanas desde el inicio de los síntomas y llegando a fallecer por múltiples complicaciones relacionadas a su enfermedad base.

## CONCLUSIONES

Las metástasis gastrointestinales son raras y suelen ocurrir en pacientes que presentan una enfermedad terminal, produciendo muy pocos síntomas. El sangrado del tubo

digestivo como síntoma de aparición de la enfermedad es muy raro y está altamente relacionado a una prognosis mala. Teniendo en cuenta todo lo leído, el sangrado gastrointestinal en un paciente con cáncer de pulmón debe ser considerado y estudiado como diagnóstico diferencial una probable metástasis.

## REFERENCIAS

1. Cabo A, del Campo E, Rubio T, Nápoles N, Columbie C. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. MEDISAN [Internet]. 2018;22(4):394-405. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192018000400009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000400009&lng=es)
2. Romaszko A, Doboszynska A. Multiple primary lung cancer: a literature review. Adv Clin Exp Med [Internet]. 2018;27(5):725-730. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/68631>.
3. Dones A, Rivera K, Fernandez R, Adorno J, Hernandez R, González M *et al.* An aggressive non-small cell lung cancer in nonsmokers: a case report of an unusual presentation of micropapillary lung adenocarcinoma. Respir Med Case Rep [Internet]. 2017;20:125-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.01.012>.
4. Hu Y, Feit N, Huang Y, Xu W, Zheng S, Li X. Gastrointestinal metastasis of primary lung cancer: an analysis of 366 cases. Oncol Lett [Internet]. 2018;15(6):9766-9776. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8575>.
5. Balla A, Subiela J, Bollo J, Martínez C, Rodríguez C, Hernández P, *et al.* Metástasis gastrointestinales de carcinoma pulmonar primario. Serie de casos y revisión sistemática de la literatura. Rev Cir Española [Internet]. 2018;96(4):184-197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.12.011>.
6. Yen-Min H, Tsan-Yu H, Jim-Ray C, Hui-Ping C, Pei-Hung C, Cheng-Hsu W, *et al.* Gastric and colonic metastases from primary lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. Oncol Lett [Internet]. 2012;4:517-520. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2012.778>.
7. Kim MJ, Hong JH, Park ES, Byun JH. Gastric metastasis from primary lung adenocarcinoma mimicking primary gastric cancer. World J Gastrointest Oncol [Internet]. 2015;7(3):12-16. doi: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i3.12>.
8. Li X, Li S, Ma Z, Zhao S, Wang X, Wen D. Multiple gastrointestinal metastases of squamous-cell lung cancer: a case report. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018;97(24):e11027. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011027>.
9. Pararas N, Kirkilicissis G, Pikoulis A, Syrigos K, Pikoulis E. A rare case of a metastatic lung squamous cell carcinoma to the large bowel and the liver. Cureus [Internet]. 2021;13(3):e13867. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.13867>.
10. Parker NA, McBride C, Forge J, Lalich D. Bowel obstruction caused by colonic metastasis of lung adenocarcinoma: a case report and literature review. World J Surg Oncol [Internet]. 2019;17(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1611-y>.
11. Wang J, Chen Y, Zhang S, Chen Q. Perforation of small intestine secondary to metastatic lung adenocarcinoma: a case report. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018;97(49):e13469. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013469>.
12. Ahmed A, Nasir UM, Delle P, Swantic V, Ahmed S, Lenza C. A rare presentation of poorly differentiated lung carcinoma with duodenal metastasis and literature review. Case Rep Gastroenterol [Internet]. 2020;14(1):186-196. doi: <https://doi.org/10.1159/000506927>.

13. Garavello A, Fransvea P, Rossi S, Giacobuzzo F, Marino V. Bowel perforation secondary to metastatic lung cancer: Report of two cases with literature review. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2018;51:331-334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.07.039>.
14. Lee PC, Lo C, Lin MT, Liang JT, Lin BR. Role of surgical intervention in managing gastrointestinal metastases from lung cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011;17(38):4314-4320. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i38.4314>.
15. Blumenthal G, Bumm P, Chaft J, McCoach C, Perez E, Scagliotti V *et al*. Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018;13(12):1818-1831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.017>.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



# Manejo quirúrgico de fístula traqueoesofágica en paciente con COVID-19

## Surgical management of tracheoesophageal fistula in a patient with COVID-19

Francisco Javier Armas-Zárate,\* Arlette Hernández-Pérez,\* Marco Antonio Iñiguez-García\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** La neumonía por COVID-19 está asociada con falla respiratoria severa que requiere intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida. Dentro de los riesgos de la ventilación mecánica prolongada, uno de los más temidos y desafiantes es el desarrollo de fístula traqueoesofágica por las alteraciones respiratorias y nutricias que conlleva. El método diagnóstico de elección es la broncoscopia. El cierre espontáneo de la fístula traqueoesofágica es raro y por lo general se requiere manejo quirúrgico para su corrección definitiva. Presentamos el caso de una paciente con neumonía por COVID-19 que desarrolló fístula traqueoesofágica y requirió manejo quirúrgico como tratamiento definitivo.

**Palabras clave:** Fístula traqueoesofágica, COVID-19, cirugía.

**ABSTRACT.** COVID-19 pneumonia is associated with severe respiratory failure that requires orotracheal intubation and assisted mechanical ventilation. Among the risks of prolonged mechanical ventilation, one of the most feared and challenging is the development of a tracheoesophageal fistula due to the respiratory and nutritional alterations that it entails. The diagnostic method of choice is bronchoscopy. Spontaneous closure of the tracheoesophageal fistula is rare and surgical management is generally required for its definitive correction. We present the case of a patient with COVID-19 pneumonia who developed a tracheoesophageal fistula and required surgical management as definitive treatment.

**Keywords:** Tracheoesophageal fistula, COVID-19, surgery.

### INTRODUCCIÓN

La fístula traqueoesofágica (FTE) es una patología poco frecuente que puede ser congénita o adquirida. Es una condición que pone en riesgo la vida debido a las complicaciones pulmonares por contaminación del árbol traqueobronquial y a la interferencia con la nutrición del paciente. La unión cervicotorácica es la localización más común de FTE. Entre las causas de FTE adquirida, más de 75% resultan de un trauma asociado al globo de un tubo endotraqueal en pacientes con ventilación mecánica prolongada. Otro mecanismo en estos pacientes es la lesión

de la pared posterior de la tráquea durante la realización de una traqueostomía percutánea.<sup>1</sup>

Los síntomas clínicos típicos de un paciente con FTE son tos asociada a la ingesta de alimento, acompañado de disnea y disfagia progresivas.<sup>2</sup> El diagnóstico se confirma a través de broncoscopia o esofagoscopia, teniendo la primera mejor sensibilidad.<sup>1</sup>

El cierre espontáneo de una FTE es poco probable y el tratamiento quirúrgico se requiere en la mayoría de los casos. Pueden usarse intervenciones endoscópicas como colocación de stent o clipaje, pero estas intervenciones son aplicables sólo para fístulas de pequeño tamaño. Para FTE grandes que presentan síntomas típicos, por lo regular se requiere de cirugía para su cierre.<sup>3</sup> Los objetivos primarios de la cirugía con intento curativo son el cierre primario de la fístula y prevenir la recurrencia con la interposición de un parche.<sup>1-3</sup>

Los pacientes críticos con neumonía por COVID-19 requieren intubación y ventilación mecánica por varios días, lo que puede dar lugar a múltiples complicaciones, entre ellas, el desarrollo de una fístula traqueoesofágica.<sup>4</sup>

Se presenta el caso de una paciente con COVID-19 que desarrolló una fístula traqueoesofágica y se trató quirúrgicamente de forma exitosa.

#### Correspondencia:

Dr. Francisco Javier Armas Zárate

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: drfco07@hotmail.com

Recibido: 03-VIII-2021; aceptado: 29-IX-2021.

**Citar como:** Armas-Zárate FJ, Hernández-Pérez A, Iñiguez-García MA. Manejo quirúrgico de fístula traqueoesofágica en paciente con COVID-19. Neumol Cir Torax. 2021; 80 (4): 296-299. <https://dx.doi.org/10.35366/103455>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenino de 62 años con antecedente de diabetes *mellitus* e hipotiroidismo. Inició con síntomas sugestivos de COVID-19 el 21 de octubre de 2020, acudió a hospital general ocho días después con datos de insuficiencia respiratoria, se realizó tomografía computarizada y prueba de hisopado PCR para SARS-CoV-2 con resultado positivo; se decidió intubación orotraqueal. Adecuada evolución y extubación a los 10 días con mal manejo de secreciones y estridor laríngeo, con necesidad de reintubación 24 horas posteriores. Segunda extubación por mejoría clínica a los cuatro días; sin embargo, se agregó disfagia, por lo que se realizó esofagograma con evidencia de fístula traqueoesofágica. Se colocó endoprótesis esofágica y sonda de gastrostomía por el servicio de endoscopia. Presentó evolución tórpida y un mes después desarrolló deterioro neurológico y desaturación requiriendo nueva intubación orotraqueal. Se programó fibrobroncoscopia de revisión por Servicio de Cirugía de Tórax del INER una semana después por sospecha de estenosis traqueal, observando secreciones espesas y prótesis esofágica migrada en porción proximal de tráquea (*Figura 1*). Se identificó fístula traqueoesofágica (*Figura 2*) en pared membranosa de la tráquea de 4 cm, se realizó traqueostomía percutánea a nivel del cuarto anillo traqueal dejando rama distal de la cánula a 1 cm de carina principal. Al cabo de 10 días se retiró apoyo con ventilación mecánica. Se egresó a domicilio el 25 de enero de 2021 con nutrición enteral.

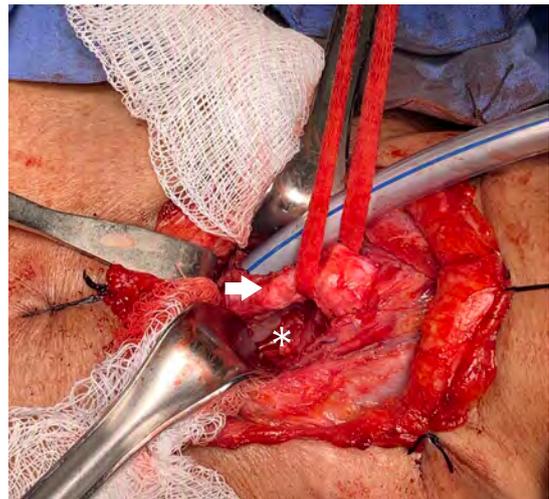
Se realizó nueva fibrobroncoscopia el 26 de abril de 2021 con hallazgo de fístula traqueoesofágica a 4 cm de cuerdas vocales de 4 cm de longitud, tráquea con



**Figura 1:** Imagen a través de broncoscopia flexible que muestra el cartílago cricoides y la porción proximal del stent esofágico migrado hacia la tráquea proximal (flecha).



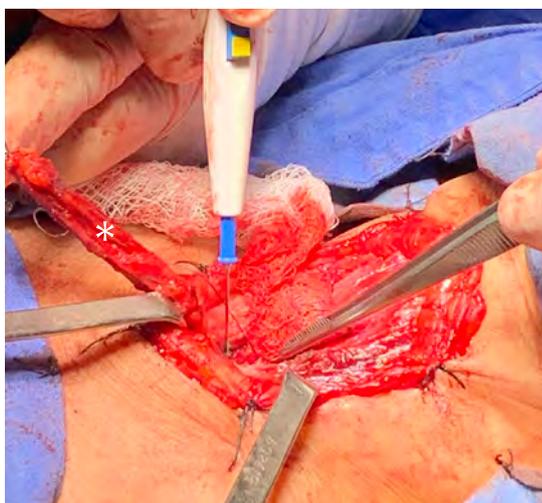
**Figura 2:** Imagen a través de broncoscopia flexible a nivel de la fístula traqueoesofágica, que muestra la comunicación entre la tráquea (doble asterisco) y el esófago (asterisco) de aproximadamente 3 cm.



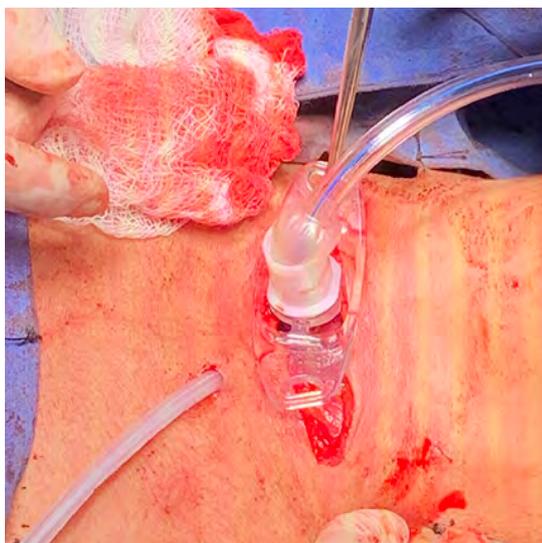
**Figura 3:** Imagen transoperatoria posterior a la disección entre tráquea (flecha) y esófago. Se observa el defecto esofágico de 3 cm (asterisco). Se aprecia la ventilación cruzada en tráquea a través del sitio de estoma traqueal.

10 anillos traqueales libres a carina principal, por lo que se decidió ingresar a la paciente a nuestro instituto para manejo quirúrgico realizando cierre de fístula traqueoesofágica más cierre de estoma traqueal y colocación de traqueostomía en segundo anillo traqueal; se dejó cánula Portex 7 fenestrada sin globo. Se realizó un abordaje por

cervicotomía transversal con hallazgos transoperatorios de abundantes adherencias paratraqueales y paraesofágicas, fístula traqueoesofágica de 3 cm de longitud (Figura 3). Cierre de esófago con sutura PDS 3-0 y cierre de pared posterior de tráquea con misma sutura con interposición de colgajo de músculo esternotiroideo entre ambos (Figura 4), estoma traqueal previo a nivel del cuarto anillo traqueal, el cual se recolocó a nivel de segundo anillo traqueal (Figura 5) y sangrado transoperatorio mínimo. Evolución posquirúrgica adecuada. Se realizó esofagograma de control a los siete días sin evidencia de fuga y



**Figura 4:** Imagen transoperatoria de la disección de músculo esternotiroideo (asterisco) que se colocó entre tráquea y esófago.



**Figura 5:** Imagen operatoria final de la colocación de traqueostomía a nivel del segundo anillo traqueal y el drenaje subcutáneo que se dejó en el sitio quirúrgico.



**Figura 6:** Esofagograma a los siete días postquirúrgicos con ausencia de fuga del medio de contraste y adecuada luz esofágica y paso del medio de contraste a estómago.

con adecuado pase del medio de contraste (Figura 6). Se inició dieta con adecuada tolerancia y se egresó al día ocho posoperatorio sin complicaciones.

## DISCUSIÓN

El desarrollo de fístula traqueoesofágica (FTE) adquirida es una de las complicaciones más temidas de la ventilación mecánica con intubación prolongada. Varios factores pueden contribuir en su desarrollo, entre ellos, la sobreinflación del globo del tubo orotraqueal, la excesiva movilización de éste, la presencia de sonda nasogástrica, hipotensión, edad > 60 años, género femenino y la inmunosupresión concomitante.

En nuestro caso, la paciente mostraba varios factores de riesgo de desarrollar FTE, entre los más importantes, las múltiples intervenciones en la vía aérea que requirió, la edad y la inmunosupresión secundaria a la diabetes *mellitus*. Además, se ha reportado que los pacientes con COVID-19 tienen un proceso inflamatorio en la vía aérea y edema que puede llevar a debilidad de la pared traqueal con colapso, traqueomalacia y eventual necrosis de la mucosa, lo que también puede propiciar el desarrollo de FTE.<sup>5</sup>

Debido a que el cierre espontáneo de una FTE es raro, por lo general se requiere de reparación quirúrgica. En este caso, se presentó una falla al cierre con manejo endoscópico mediante stent esofágico, el cual migró hacia la tráquea pudiendo hacer más grande el defecto, el cual es uno de los posibles riesgos con este tipo de manejo.

El momento para el cierre de la fístula en un paciente dependiente de ventilación mecánica es motivo de debate. La mayoría de los autores abogan por posponer la repara-

ción hasta que el paciente se encuentre completamente estable y sin ventilación mecánica, lo que reduce el riesgo de dehiscencia de la anastomosis. Tal fue el caso de nuestra paciente, en la cual se decidió realizar el procedimiento quirúrgico una vez que se había retirado la ventilación mecánica, y había completado un período de nutrición enteral en casa.<sup>6,7</sup>

Nuestro abordaje quirúrgico fue a través de una cervicotomía transversa, ya que creemos que otorga una exposición adecuada para manipular las estructuras involucradas. El cierre de esófago y tráquea se realizó con sutura absorbible con surgete continuo en un plano de forma individual. Uno de los principios quirúrgicos de la cirugía es la interposición de un parche de músculo entre la tráquea y esófago. En nuestro caso se optó por la movilización del músculo esternotiroideo, el cual por su cercanía y longitud se adaptaba bien, sin comprometer la movilidad del cuello.

### CONCLUSIONES

El desarrollo de fístula traqueoesofágica es una complicación poco frecuente en pacientes con COVID-19, con sólo algunos casos reportados al momento en la literatura. En nuestro caso el abordaje con cervicotomía transversal proporcionó una adecuada exposición, respetando los principios quirúrgicos de cierre de esófago y tráquea de forma individual con interposición de un colgajo muscular entre ellos. Consideramos que el mejor momento para la reparación fue una vez que la paciente ya no contaba con ventilación mecánica invasiva y había permanecido sin

datos de respuesta inflamatoria y con adecuado estado nutricional, lo cual ayudó al éxito obtenido.

### REFERENCIAS

1. Santosham R. Management of acquired benign tracheoesophageal fistulae. *Thorac Surg Clin*. 2018;28(3):385-392. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.05.004.
2. Kim SP, Lee J, Lee SK, Kim DH. Surgical treatment outcomes of acquired benign tracheoesophageal fistula: a literature review. *J Chest Surg*. 2021;54(3):206-213. doi: 10.5090/jcs.21.012.
3. Zhou C, Hu Y, Xiao Y, Yin W. Current treatment of tracheoesophageal fistula. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(4):173-180. doi: 10.1177/1753465816687518.
4. Wang H, Ke M, Li W, Wang Z, Li H, Cong M, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and management of acquired respiratory-digestive tract fistulas. *Thorac Cancer*. 2018;9(11):1544-1555. doi: 10.1111/1759-7714.12856.
5. Fiacchini G, Trico D, Ribecchini A, Forfori F, Brogi E, Lucchi M, et al. Evaluation of the incidence and potential mechanisms of tracheal complications in patients with COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(1):70-76. doi: 10.1001/jamaoto.2020.4148.
6. Rosati R, De Nardi P, Dell'Acqua A, Calvi MR, Elmore U, Scarparo E, et al. Tracheoesophageal fistula in a COVID-19 ventilated patient: a challenging therapeutic decision. *Case Rep Surg*. 2021;2021:6645518. doi: 10.1155/2021/6645518.
7. Marzban-Rad S, Sattari P, Taheri HR. Unilateral repair of tracheoesophageal fistula with dilatation of incomplete subglottic stenosis. *Clin Case Rep*. 2021;9(4):2036-2039. doi: 10.1002/ccr3.3937.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



# Tumor mediastinal gigante de células germinales. Un reto en el manejo quirúrgico

## Giant mediastinal germ cell tumor. A challenge in surgical management

Luis Jesús García-Vega,\* Juan Pablo Gutiérrez-Rentería,\* Raymundo García-González,\*  
César Francisco García-Carrasco,\* Daniel Enrique Aguilar-Soto\*

\*Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional (HGR) No. 1, Chihuahua, México.

**RESUMEN.** Los tumores de células germinales del mediastino son un grupo heterogéneo de neoplasias benignas y malignas con una histología idéntica a algunas neoplasias de testículo y ovario. Sólo un pequeño porcentaje de los tumores primarios de células germinales surge en el mediastino, pero este sitio representa la mayoría de todos los tumores extragonadales de células germinales. Los hombres tienen muchas más probabilidades de tener este tipo de tumores que las mujeres. El examen físico cuidadoso y la ecografía de los testículos son medidas de rutina para excluir un tumor gonadal de células germinales. Los tumores de células germinales suelen ser asintomáticos y pueden identificarse de manera incidental como masas mediastínicas en las radiografías de tórax. Cuando hay síntomas, suelen ser el resultado de la compresión del árbol traqueobronquial. Presentamos el caso de un niño de 12 años con un tumor primario de células germinales en mediastino, uno de los tumores más grandes reportados en la literatura médica, que representó un desafío para el equipo de cirujanos.

**Palabras clave:** Tumor de mediastino, tumor de células germinales, tumores mediastinales de células germinales.

### INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales se derivan de manera embriológica de células reproductoras y se originan principalmente en las gónadas. Sin embargo, en el 5% de los casos son de origen extragonadal.<sup>1</sup> Su distribución anatómica varía ampliamente e incluye el mediastino, la región

**ABSTRACT.** Mediastinal germ cell tumors are a heterogeneous group of benign and malignant neoplasms with histology identical to some neoplasms of the testicle and ovary. Only a small percentage of primary germ cell tumors arise in the mediastinum, but this site accounts for the majority of all extragonadal germ cell tumors. Males are far more likely to have these types of tumors than are females. Careful physical examination and ultrasound of the testes are routine measures to exclude a gonadal germ cell tumor. Mediastinal germ cell tumors are frequently asymptomatic and may be identified incidentally as mediastinal masses on chest radiographs. When symptoms are present, they are usually the result of compression of the tracheobronchial tree. We report the case of a 12-years-old boy with a primary germ cell tumor in the mediastinum, one of the largest tumors reported in the medical literature, which represented a challenge for the team of surgeons.

**Keywords:** Mediastinal tumor, germ cell tumor, mediastinal germ cell tumors.

sacroccógea, el cuello y el retroperitoneo.<sup>2</sup> Los tumores de células germinales se clasifican como extragonadales si no hay evidencia de un tumor primario en los testículos u ovarios, el sitio extragonadal más común se reporta en el mediastino. El tipo morfológico incluye teratoma maduro/inmaduro, seminoma, tumor del saco vitelino, carcinoma embrionario, coriocarcinoma y tumores mixtos de células germinales gonadales.<sup>3</sup>

La predicción del comportamiento en estos tumores puede resultar confusa porque se basa en una combinación de diversos factores que incluyen la edad del paciente, el subtipo histológico, el sitio anatómico y el estadio clínico.<sup>4</sup> En la mayoría de los pacientes, los tumores no seminomatosos en mediastínicos no producen síntomas hasta que crecen de manera considerable y ocupan un gran espacio. Las presentaciones varían desde hallazgos accidentales en la radiografía de rutina hasta compromisos respiratorio y cardiovascular que son potencialmente mortales.<sup>5</sup>

#### Correspondencia:

Dr. Luis Jesús García-Vega

Instituto Mexicano del Seguro Social, HGR No.1, Chihuahua, México.

**Correo electrónico:** luisjgvega@hotmail.com

Recibido: 07-IX-2021; aceptado: 08-XI-2021.

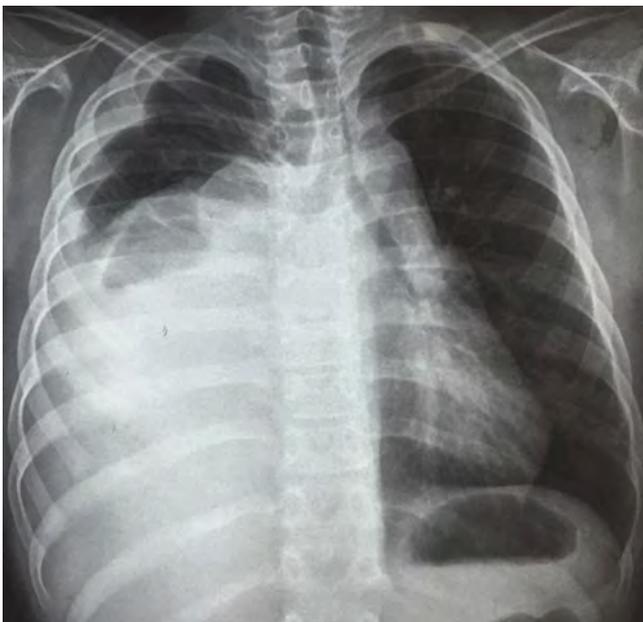
**Citar como:** García-Vega LJ, Gutiérrez-Rentería JP, García-González R, García-Carrasco CF, Aguilar-Soto DE. Tumor mediastinal gigante de células germinales. Un reto en el manejo quirúrgico. *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 300-304. <https://dx.doi.org/10.35366/103456>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

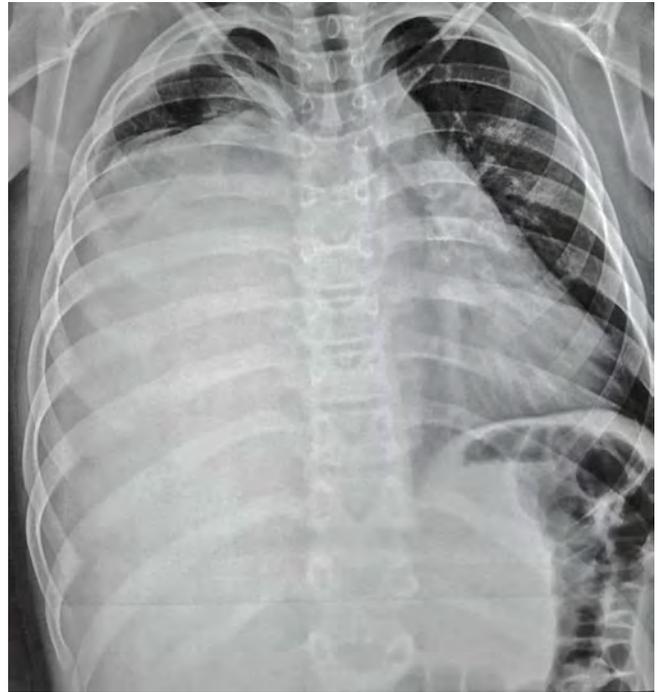
Se trata de un varón de 12 años sin antecedentes crónico degenerativos. Inicia padecimiento tres meses antes de su ingreso a urgencias con disnea, ortopnea, edema facial, tos nocturna y un episodio de síncope, motivo de revisión médica. A la exploración física saturación de oxígeno de 85% con pulsioximetría, plétora facial, edema palpebral, cuello con ligera desviación traqueal hacia la izquierda, ingurgitación yugular grado II, sin adenopatías, tórax en tonel, disminución de los movimientos respiratorios y matidez a la percusión sobre el hemitórax derecho, los ruidos cardíacos con ligero desplazamiento a la izquierda, disminuidos en intensidad, además de uso de musculatura accesoria durante la respiración.

En la radiografía de tórax se observa hemitórax derecho una radiopacidad heterogénea que ocupa 60%, dos imágenes ovoideas en su ápice y ligero desplazamiento traqueal y mediastinal a la izquierda (*Figura 1*). La ecografía testicular fue normal.

Sus marcadores tumorales basales mostraron un nivel de alfafetoproteína de 5,550 mg/dL (valor normal: < 5 mg/dL), nivel de antígeno carcinoembrionario de 9.89 ng/mL (valor normal: < 5 ng/mL), subunidad  $\beta$  de la hormona gonadotropina coriónica humana de 67.6 mUI/mL (valor normal: < 2.5 mUI/mL) y nivel de lactato deshidrogenasa de 514 UI/L (valor normal: 140-333 UI/L). Se realizó biopsia guiada por ultrasonido, el resultado histopatológico reportó un teratoma inmaduro como primera sospecha diagnóstica.



**Figura 1:** Radiografía de tórax de ingreso hospitalario.



**Figura 2:** Radiografía de tórax control posterior al segundo ciclo de quimioterapia.

Se inicia esquema de tratamiento basado en tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante estándar con bleomicina, etopósido y cisplatino. Los marcadores tumorales después de la quimioterapia mejoraron notablemente durante los primeros dos ciclos; sin embargo, el control radiográfico mostró un crecimiento tumoral que ocupa 80% del hemitórax derecho con aumento en el desplazamiento de las estructuras mediastinales (*Figura 2*). Se optó por continuar el tercer ciclo de quimioterapia, los marcadores tumorales permanecieron sin cambios, se decide realizar tomografía toracoabdominal como estudio de extensión para descartar metástasis. Lamentablemente, se evidencia un crecimiento exponencial del tumor que ocupaba 100% del hemitórax derecho y mediastino anterior sobrepasando más allá de la línea media del cuerpo con colapso del pulmón derecho, desplazamiento del corazón y grandes vasos hacia el lado izquierdo así como los componentes del mediastino posterior como tráquea y esófago, el abdomen sin evidencia de metástasis (*Figura 3*). Se realizó ecocardiograma transtorácico con datos de disfunción diastólica del ventrículo derecho con compresión de la aurícula derecha y vena cava inferior, hipertensión arterial pulmonar moderada, *levocardia*, *levoapex*, desplazamiento extremo del corazón a la línea axilar media, lo que implicaba empeoramiento clínico de nuestro paciente.

Se valoró por el servicio de cirugía cardiotorácica y oncología quirúrgica para establecer el mejor plan quirúrgico

de rescate debido a las fallas terapéuticas, ya que no existía otro método terapéutico que pudiera reducir el tamaño tumoral, tras un consenso y un consentimiento informado explicando ampliamente los riesgos quirúrgicos y la alta mortalidad con o sin tratamiento quirúrgico. Sabiendo que por las grandes dimensiones del tumor en cualquier momento el paciente podría presentar colapso cardiopulmonar y muerte súbita, se decide llevar a cabo acto quirúrgico.

En sala de quirófano se contó con máquina de circulación extracorpórea en centinela pensando en compromiso de grandes vasos y cámaras cardíacas que requirieran resección e injertos vasculares así como equipo de recuperador celular. Se lleva a cabo el procedimiento quirúrgico tras monitoreo invasivo, colocación de acceso venoso vascular femoral. Se colocó al paciente en posición semifowler y lateralizado a la derecha debido al riesgo de compresión de

estructuras cardíacas durante la inducción anestésica; sin embargo, tras la relajación muscular de la anestesia general el paciente presentó parada cardíaca, se procedió a una esternotomía media inmediata con tracción para liberar la tensión del tumor sobre las estructuras cardiovasculares, luego de esta maniobra mostró latidos cardíacos espontáneos, se extiende la incisión hacia epigastrio y a nivel del sexto espacio intercostal derecho hasta línea axilar para una mejor exposición. Se utiliza grapadora quirúrgica lineal y equipo de hemostasia por termocoagulación para disecar la tumoración del parénquima pulmonar, el cual se encontraba colapsado y con presencia de múltiples adherencias firmes y laxas al tumor y de septos interlobulares. Por fortuna, se logró preservar el pulmón por completo, se continúa la disección de grandes vasos para posteriormente lograr extraer el tumor, se reparan interrupciones pulmonares

Figura 3:

Tomografía toracoabdominal.

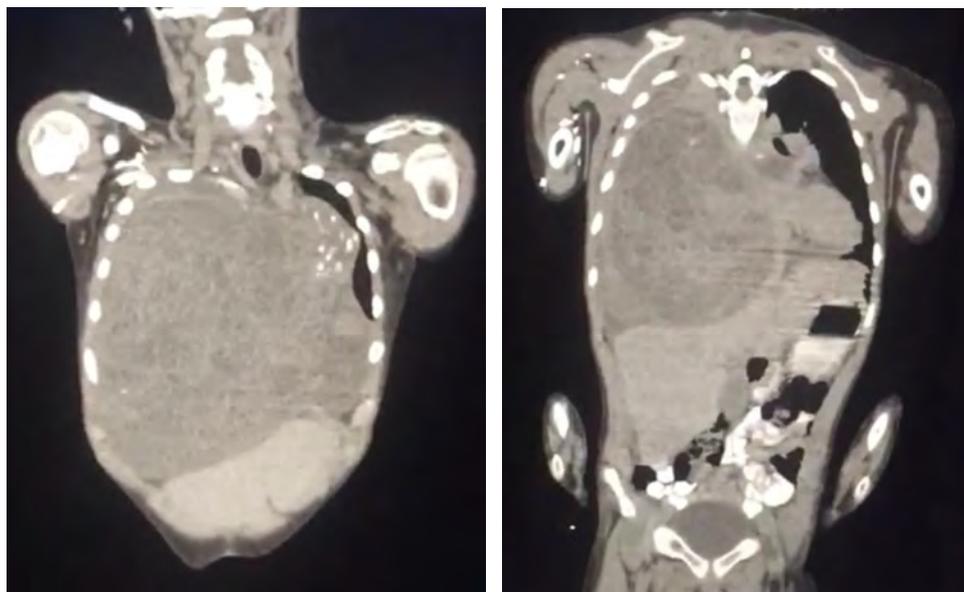


Figura 4: Pieza quirúrgica de tumoración mediastinal.



**Figura 5:** Radiografía de tórax postoperatoria.

con sutura de absorción lenta, se realizan maniobras de Valsalva para corroborar ausencia de fugas. Por último, se coloca drenaje endopleural derecho y se cierra cavidad por planos anatómicos.

Los hallazgos quirúrgicos fueron: un tamaño tumoral de  $30 \times 23 \times 15$  cm ubicado en mediastino anterior, forma ovoide, superficie lisa y blanda, peso de 5 kg (*Figura 4*), que ocupa casi todo el hemitórax derecho con colapso pulmonar completo, la región superior del hemitórax izquierdo con desplazamiento extremo del corazón y grandes vasos, con compresión casi total de vena cava superior.

La recuperación posoperatoria transcurrió sin incidentes. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos para manejo hemodinámico, se retira ventilación asistida 10 horas después de la operación, la radiografía de tórax control demostró expansión pulmonar completa (*Figura 5*). Los resultados histopatológicos revelaron un tumor germinativo mixto con componente de teratoma maduro en 70% y teratoma inmaduro en 30%. Fue dado de alta a las dos semanas posoperatorias sin ninguna complicación. Actualmente se encuentra en seguimiento oncológico por la consulta de especialidades.

## DISCUSIÓN

En general, los tumores de células germinativas se pueden dividir en tumores seminomatosos y tumores no seminomatosos de células germinativas.<sup>3</sup>

La presentación de manifestaciones clínicas depende del subtipo histológico, el tamaño del tumor y la rapidez del crecimiento. Los síntomas clínicos comunes de los tumores mediastínicos no seminomatosos de células germinativas son tos, disnea, dolor torácico, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. Los teratomas maduros o benignos, que son de crecimiento lento, a menudo se pueden diagnosticar incidentalmente, su manejo es quirúrgico. Rara vez el tumor puede comprimir estructuras cruciales como la vena cava superior resultando en manifestaciones del síndrome de vena cava superior como plétora facial y venas prominentes del cuello. Por otra parte, los teratomas inmaduros se comportan de manera más agresiva y tienen un peor pronóstico.<sup>5</sup>

Un examen físico completo que incluye un examen genital es crucial. La alfafetoproteína, la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana y el lactato deshidrogenasa son los marcadores tumorales que se pueden elevar en estos pacientes.<sup>6</sup> La biopsia guiada con aguja fina es aceptada como procedimiento estándar para el diagnóstico histológico confirmatorio.<sup>7</sup>

El tratamiento de los tumores mediastínicos no seminomatosos de células germinales es la quimioterapia basada en cisplatino con bleomicina y etopósido durante cuatro ciclos; no obstante, muchos de estos pacientes persisten con células cancerígenas residuales después del tratamiento, por lo tanto, la resección quirúrgica de cualquier tumor residual tiene un papel importante en el control de la enfermedad, por lo que la resección quirúrgica mejora los resultados finales.<sup>8,9</sup>

La cirugía para este tipo de tumores es técnicamente exigente, ya que la quimioterapia preoperatoria a menudo vuelve fibróticos los tejidos mediastínicos circundantes, lo que modifica los planos anatómicos normales. Con frecuencia, las masas residuales también se adhieren a las superficies mediastínicas del pulmón, los grandes vasos, los nervios y, en ocasiones, las cámaras cardíacas.<sup>10</sup>

La planeación quirúrgica es un punto clave para el éxito de la cirugía, la inducción anestésica y el establecimiento de una vía aérea pueden ser peligrosos cuando hay una masa mediastínica; el fibroscopio óptico y el broncoscopio rígido son instrumentos que ayudan al procedimiento de intubación. Se debe considerar la posibilidad de disponer de soporte extracorpóreo de forma inmediata en los casos en que la pérdida de la vía aérea o la estabilidad hemodinámica se considere un riesgo significativo. Esta preparación incluye tener un técnico perfusionista presente en la sala quirúrgica con un circuito de *bypass* cardiopulmonar o un circuito de oxigenación por membrana extracorpórea.<sup>11</sup>

## CONCLUSIONES

Los tumores mediastinales de células germinales no seminomatosos son tumores agresivos que a menudo son metas-

tásicos en el momento de la presentación. Las estrategias de tratamiento para estos tumores están determinadas en gran medida por la histología tumoral, por ejemplo, en los teratomas maduros la primera línea de tratamiento es la resección quirúrgica, en su contraparte el pilar del tratamiento para los tumores de células germinales no seminomatosos mediastínicos, incluyendo los teratomas inmaduros, es la quimioterapia seguida de una resección quirúrgica agresiva de la enfermedad residual, la cual suele ser compleja. La resección de los tumores residuales como adyuvante de la quimioterapia desempeña un papel integral en el tratamiento de estos tumores y debe completarse siempre que sea técnicamente posible. Éstas son las dos modalidades que representan un excelente modelo en el tratamiento en esta patología.

### REFERENCIAS

1. Hayati F, Ali NM, Kesu-Belani L, Azizan N, Zakaria AD, Rahman MR. Giant mediastinal germ cell tumour: an enigma of surgical consideration. *Case Rep Surg*. 2016;2016:7615029.
2. Makino T, Konaka H, Namiki M. Clinical features and treatment outcomes in patients with extragonadal germ cell tumors: a single-center experience. *Anticancer Res*. 2016;36:313-317.
3. Aggarwal R, Rao S, Chopra P, Bhalla S, Vijay CL, Asaf BB, et al. Morphological spectrum of mediastinal lesions with special emphasis on evaluation of needle biopsy: An experience from a tertiary care hospital. *Indian J Med Res*. 2016;144(4):544-551.
4. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(2):69-92.
5. Yoshida K, Yamanda T, Aoki T, Miyazawa M, Hanniuda M, Amano J. A case of mature teratoma perforated into the pericardial cavity. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1997;45:1107-1111.
6. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3388-3404.
7. Chhieng DC, Lin O, Moran CA, Eltoun IA, Jhala NC, Jhala DN, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(3):418-424.
8. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1287-1293.
9. Liu Y, Wang Z, Peng ZM, Yu Y. Management of the primary malignant mediastinal germ cell tumors: experience with 54 patients. *Diagn Pathol*. 2014;9:33.
10. Kesler KA, Rieger KM, Ganjoo KN, Sharma M, Fineberg NS, Einhorn LH, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: the influence of postchemotherapy pathology on long-term survival after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(4):692-700.
11. Lima LR. Anestesia en el paciente con tumoraciones mediastinales anteriores. *Rev Mex Anest*. 2013;36(Suppl: 1):127-129.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



**Noticias**

**News**

**1979: El año de la peste en México.  
Ciencia ficción y salud**

**1979: The year of the plague in Mexico.  
Science fiction and Health**

José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

*De simple neumonía se convirtió en epidemia.*  
Eslogan de la película *El año de la peste*

A finales de la década de los 70 del siglo pasado, fue galardonada con el premio Ariel<sup>1</sup> la película de ciencia ficción mexicana *El año de la peste* dirigida por Felipe Cazals,<sup>2</sup> el realizador de 83 años todavía vive y se encuentra confinado como medida precautoria al COVID-19. Este filme está basado en la novela del escritor inglés Daniel Defoe (1660-1731)<sup>3</sup> denominada *el diario de la peste*.<sup>4</sup>

Se presenta una distopía con las características que tendría en un contexto urbano, en algún momento la metrópolis más grande del mundo llamada Ciudad de México (*Figura 1*).

La película muestra varios personajes que pudiesen ser actuales a medida de las



**Figura 2:**

Póster promocional de la película *El año de la peste*. Disponible en: <https://www.tomatazos.com/videos/425835/El-Año-de-la-Peste-1979-Pelicula-completa>

circunstancias. Se presenta un médico preocupado por la presentación atípica de varios casos de pacientes con afección respiratoria que mueren súbitamente, con la ayuda de una estudiante, la cual está realizando su tesis de recepción sobre la ya conocida peste bubónica, y con la asesoría de un colega, el cual se encuentra en actividades administrativas, tratan de convencer a los tomadores de decisiones del gobierno de la ciudad para iniciar las medidas pertinentes para prevenir una catástrofe nunca antes vista, desafortunadamente no tuvieron éxito en esta encomienda y termina una cuenta negativa de 350,000 muertes en una población citadina aproximada en dicho año de 11 millones de habitantes en el área conurbada.

Esta expresión artística, considerada en su momento del género de ciencia ficción, se adelantó a lo visto en esta ciudad capital con la aparición de la influenza A H1N1 en 2009,<sup>5</sup> la COVID en 2019 en China,<sup>6</sup> y los primeros casos en el primer trimestre de 2020 en la República Mexicana.<sup>7</sup>

Aunque esta película fue galardonada con el máximo reconocimiento en nuestro país, contando con un excelente grupo de actores y una gran dirección, por desgracia no es muy conocida en el mundo de los cinéfilos y menos en la población general. Quizás los temas sobre desgracias sanitarias nunca han sido lo suficientemente populares en el arte (*Figura 2*).

La descoordinación, hacinamiento, desinformación y la falta de acceso a los servicios elementales de salud son los pilares de la pronta propagación de esta epidemia. La obligación moral desde el punto de vista filosófico puede conducir a ser optimista y considerar que estos factores sean modificables en el país. Muestra lo que siempre se ha sabido, nunca se está preparado y los responsables de alta jerarquía gubernamental en turno no desean reconocer la gravedad del fenómeno. En caso de que esto ocurra, casi siempre es tarde y es poco lo que se puede hacer.

Cabe mencionar que las ventajas de la comunicación que presenta la modernidad (*Whatsapp, Facebook, Twitter, Instagram, etcétera*) no se tenían en los tiempos en que se realizó la película; en la actualidad, las redes sociales y las nuevas tecnologías de la información rebasan cualquier intento de censura. Esto presenta grandes ventajas, pero también las probables desventajas de la desinformación o la difusión de «productos milagrosos» o de nuevas terapéuticas sin evidencia científica, pero al final el balance es positivo.

Es responsabilidad de los trabajadores de la salud, población y esfera gubernamental

**Figura 1:**

Equipo de protección personal mostrado en la película *El año de la peste* (1979). Disponible en: <http://www.gaceta.udg.mx/este-es-el-ano-de-la- peste/>



mental que *el año de la peste* siga presente en las expresiones artísticas de la literatura y el cine, evitando por todos los medios que en el futuro sea tema de documentales y/o libros de historia.

## REFERENCIAS

1. Premio Ariel. (Accesado 25 de julio de 2020) Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Premio\\_Ariel](https://es.wikipedia.org/wiki/Premio_Ariel)
2. El año de la peste. (Accesado 26 de julio de 2020) Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/El\\_a%C3%B1o\\_de\\_la\\_peste](https://es.wikipedia.org/wiki/El_a%C3%B1o_de_la_peste)
3. Daniel Defoe. (Accesado 27 de julio de 2020) Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Daniel\\_Defoe](https://es.wikipedia.org/wiki/Daniel_Defoe)
4. Diario de la Peste. (Accesado 28 de julio de 2020) [https://es.wikipedia.org/wiki/Diario\\_del\\_a%C3%B1o\\_de\\_la\\_peste](https://es.wikipedia.org/wiki/Diario_del_a%C3%B1o_de_la_peste)
5. Pandemia H1N1 del 2009 (virus H1N1pdm09) (Accesado 29 de julio de 2020) <https://espanol.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html>
6. Brote de Enfermedad por Coronavirus (COVID19) (Accesado 30 de julio de 2020) <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
7. Coronavirus en México: confirman los primeros casos de covid-19 en el país (Accesado 31 de julio de 2020) <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-51677751>

### Correspondencia:

**José Luis Sandoval-Gutiérrez**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

### Correo electrónico:

sandovalgutierrez@gmail.com

### **Pandemia: una mirada al frente. Presentación de libro**

**Pandemic: a look ahead.  
Book release**

José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

*A todas aquellas personas  
cuya vocación les ha llevado  
a entregar su vida para salvar la de  
otras, con profundo agradecimiento  
por mantener el ímpetu a lo largo  
de esta lucha que ya ha cambiado  
el mundo y aún no termina.*

Prefacio:

*Pandemia: una mirada al frente*

El 27 de febrero de 2021 se cumplió el primer año de la detección del primer caso de un paciente infectado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 en nuestro país, el cual fue diagnosticado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

La iniciativa de la licenciada María Paula Martínez Jáuregui Lorda de ser testigo ocular a través de su pasión y profesión, la fotografía documental, la llevó a compilar un número considerable de fotografías del inicio y transcurso de la pandemia en 10 hospitales COVID-19 de la Ciudad de México, teniendo una participación relevante en el INER, ya que le dedicó seis meses de su trabajo, ganándose la estimación y cariño de todos los trabajadores.

Durante la presentación, el presídium se integró por el Dr. Jorge Salas Hernández (director general del INER), la Dra. Carmen Margarita Hernández Cárdenas (jefa del Departamento de Áreas Críticas), a través del enlace on line, Gabriela Warketin (comunicóloga), el Dr. Gustavo Reyes Terán (titular de la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad) y la autora.

Cada uno de los participantes compartió su experiencia personal y profesional que provocó el enfrentar esta pandemia que aún no termina. Afortunadamente, el

desarrollo de las diferentes ofertas de vacunación ha mostrado una esperanza de luz que guía el camino a futuro, aunado a que ningún estado de la federación actualmente está en el denominado semáforo rojo, pero existe la amenaza de las variantes virales y el posible resurgimiento de la ya conocida influenza.

El contar con una memoria fotográfica de los diferentes casos en varios hospitales donde pacientes y personal de salud convivieron cercanamente muestra la importancia de esta actividad artística, se comprende la necesidad de los corresponsales de guerra así como de aquéllos que muestran la parte testimonial de las catástrofes en salud.

La sabiduría popular ha pronunciado por siglos: «una imagen dice más que mil palabras», pero una fotografía expresa aún más, ya que integra el tiempo, espacio y circunstancia para la misma.

En la época actual la toma de fotografías a través de la cámara del teléfono celular y las denominadas selfies han sido la moda contemporánea; sin embargo, esta obra nos muestra la importancia y la gran diferencia del resultado por lo obtenido mediante una cámara y una fotografía profesional, lo cual genera un mayor aprecio por este trabajo.

A través de estos 12 meses todos los sentimientos, miedos, dudas e inquietudes que componen lo que algunos especialistas han denominado el «síndrome pandémico», se pueden observar en el paso de las páginas de este extraordinario libro. Cuenta además con relatos testimoniales de pacientes y profesionales de la salud, lo cual enriquece su lectura.

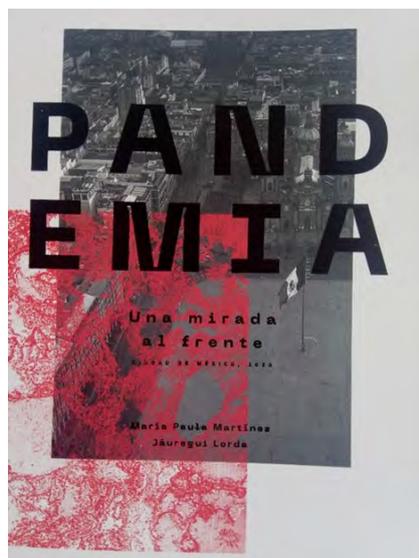
Las notas de pie se ubican al final, lo que permite relacionar la situación que imperaba al momento de la toma de la imagen.

A través de la historia varias fotografías han sido el icono representante de algún suceso humano, y nos preguntamos si alguna de las imágenes de este valioso material se identificará en el futuro con esta pandemia. Tendremos la respuesta en los años venideros.

La autora decidió donar generosamente las ganancias de esta publicación a la lucha continua que impone esta pandemia. Dicha iniciativa es de agradecer.

Al final de esta edición se señala:

«Esta enfermedad no está en los libros, vino a escribirlos».



**Figura 1:** Editorial: Offset Santiago, S.A. de C.V. Páginas: 227. ISBN 978-607-98514-3-9

La presentación del libro se puede consultar on line en el canal del INER: (<https://www.youtube.com/watch?v=7WiEmSx4ZPY&t=2655s>)

En dicha presentación la autora agradeció profundamente a los trabajadores de la salud la oportunidad de haberle permitido acercarse a su labor cotidiana. Por fortuna, una librería de gran alcance a nivel nacional apoyará la venta de esta obra. Estamos convencidos de que la primera edición se agotará en breve.

A principios de este siglo el instituto tuvo dentro de los usuarios del servicio médico al maestro Manuel Álvarez Bravo, considerado por muchos como el mejor artista de fotografía del país llamándolo «el ladrón de imágenes fugaces» y mentor de varias generaciones, pues su longevidad lo llevó hasta la edad de 100 años (1902-2002), falleciendo en su hogar de Coyoacán.

En esta ocasión el INER tiene la oportunidad de acercarse a un nuevo valor que se dedica a expoliar los instantes del «sentido y sentimiento hecho imagen».

No queda más que expresar ¡Gracias, María Paula!

#### Correspondencia:

**Dr. José Luis Sandoval-Gutiérrez**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

#### Correo electrónico:

sandovalgutierrez@gmail.com

### VIH-pulmón. A 40 años

### HIV-lung. At 40 years

José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

El 05 de junio de 1981, el boletín de reporte epidemiológico semanal de morbilidad y mortalidad estadounidense *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) del *Center of Diseases Control* (CDC) comentaba lo siguiente en su primera página:<sup>1</sup>

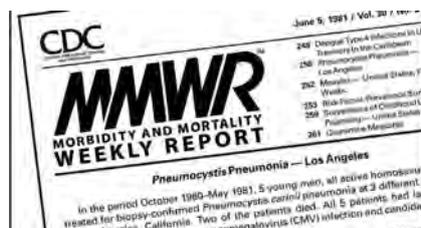
«En el período de octubre de 1980 a mayo de 1981, cinco hombres jóvenes, todos homosexuales activos, fueron

tratados y confirmados con biopsia de neumonía de *Pneumocystis carinii* en tres hospitales diferentes en Los Ángeles California. Dos de ellos fallecieron. Los cinco tenían infección por citomegalovirus e infección mucosa por *Candida*» (Figura 1).

Posteriormente, hay una descripción breve de cada uno de los pacientes, llevando en total el reporte dos cuartillas, se incluían cinco referencias. Este manuscrito, con las estrictas reglas de aceptación actuales de publicación, no sería aceptado en ninguna de las revistas de alto nivel ya conocidas, las condiciones editoriales de entonces permitieron dar un aviso oportuno de una nueva epidemia que arrasaría en el mundo implicando varios tópicos desde los puntos de vista social, político, económico y humano.

La epidemia del denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ocupó las primeras líneas de todos los medios de comunicación, se estigmatizó la condición de homosexualidad, al inicio se desconocía el agente causal de este síndrome. Posterior al descubrimiento de los doctores Gallo y Montagnier<sup>2,3</sup> (premio Nobel este último), en sus respectivos laboratorios, se identificó que un virus era el que provocaba esta condición y se le denominó virus de inmunodeficiencia humana (VIH); esto abrió una nueva especialidad en el manejo de pacientes con esta patología.

Es importante mencionar que fue una neumonía en cada uno de los afectados del primer reporte por un agente poco conocido en su momento, el cual provocó la comunicación científica. La neumología ha acompañado a este tipo de pacientes desde hace décadas, ya que el aparato respiratorio ha sido un órgano de choque para esta enfermedad.



**Figura 1:** Primer reporte de casos por sida en el mundo.

Tomada de: <https://twitter.com/britannica/status/1004033885016068096?lang=gl>

Actualmente, existen 37.6 millones de afectados a nivel mundial,<sup>4</sup> 74% de ellos reciben tratamiento antiviral, pero aún 16% de los que tienen el virus lo desconocen. En nuestro país hay una historia exitosa de activismo y profesionalismo médico, el cual enfrentó con mucho temple esta epidemia.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), desde los primeros casos, ha tenido una participación relevante en la atención y manejo de dichos pacientes.<sup>5</sup>

Aún falta mucho por hacer, el reto de una vacuna sigue pendiente, pero la ruta está trazada para el beneficio de nuestra comunidad.

## REFERENCIAS

1. *Pneumocystis* Neumonía-Los Ángeles MMWR June 5. 1981;30(21):1-3.
2. Gallo R. (Accesado 02 de junio de 2021) Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Robert\\_Gallo](https://es.wikipedia.org/wiki/Robert_Gallo).
3. Montagnier L. (Accesado 03 de junio de 2021) Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Luc\\_Montagnier](https://es.wikipedia.org/wiki/Luc_Montagnier)
4. HIV/AIDS. (Access 04 June 2021) Available in: [https://www.who.int/health-topics/hiv-aids#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1)
5. Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas CIENI. (Accesado 05 de junio de 2021) Disponible en: <http://www.iner.salud.gob.mx/interna/cieni.html>

#### Correspondencia:

**Dr. José Luis Sandoval-Gutiérrez**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: sandovalgutierrez@gmail.com

### La próxima pandemia: multiresistencia antibiótica

### The next pandemic: antibiotic multi-resistance

José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

El advenimiento de la pandemia COVID-19 provocó un incremento significativo de los ingresos a terapia intensiva en las diferentes partes del mundo.<sup>1</sup> El inicio de la falla respiratoria con patrones

de opacidades en las imágenes de tórax obligó en muchos lugares a iniciar esquemas antibióticos de amplio espectro, inclusive acompañados de antifúngicos. La urgencia obligaba la acción inmediata sin los resultados finales de los cultivos bacteriológicos.<sup>2</sup>

Desde hace décadas la producción e innovación de antibióticos en el mundo médico ha tenido un estancamiento significativo, es difícil recordar cuándo fue la última vez que la industria farmacéutica anunció el lanzamiento de un nuevo fármaco terapéutico antiinfecciones, los esquemas utilizados actualmente han empezado a provocar resistencia o multiresistencia en diferentes áreas hospitalarias alrededor del orbe, lo cual ha hecho la modificación de las guías de atención del paciente infectocontagioso.

En los últimos meses se ha luchado intensamente contra la aparición de un nuevo virus, el cual ha sido mitigado con la aparición de varias vacunas para evitar su propagación, quedando pendiente la implementación de un antiviral específico para el mismo, este escenario puede palidecer comparado con el surgimiento de nuevas cepas resistentes a los esquemas ya conocidos. A diferencia del COVID-19, las vacunas no son una opción en el mundo de las bacterias.<sup>3</sup>

Es importante hacer un juicio estricto de las medidas terapéuticas en las infecciones hospitalarias, obligando el respeto y seguimiento del control de antibióticos por todos los médicos tratantes, todo esto para el beneficio a corto plazo de nuestros pacientes.

## REFERENCIAS

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (Access 01 June 2021) Available in: <https://covid19.who.int/>
2. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020;15:Doc35.
3. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1681-1684.

### Correspondencia:

**José Luis Sandoval-Gutiérrez**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

**Correo electrónico:** [sandovalgutierrez@gmail.com](mailto:sandovalgutierrez@gmail.com)

## Campana de la vida en salud respiratoria

### Life bell in respiratory health

José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

*¿Quién puede desoir esa campana cuya música lo traslada fuera de este mundo?*  
Jonh Donne (Londres, 1572-1631)

La pandemia de la COVID-19 ha traído, como la mayoría de las desgracias humanas, lo mejor y lo peor del género, siendo al final un balance positivo al mismo. Al inicio de la pandemia no se vislumbraba qué alcance podía tener, cuánto iba a durar o cuál sería el número total de víctimas. Esta misma nos ha ido enseñando poco a poco la magnitud y su comportamiento.

Dentro del instituto, que en su misión tiene la patología pulmonar, se diagnosticó el primer caso en nuestro país. A la vez se tuvo la primera muerte; la incertidumbre se adueñó del pensar y sentir de los trabajadores de la salud. El Lic. Gustavo Giraldo, del Área de Comunicación Social, tuvo la

brillante idea de utilizar un incentivo para cada paciente que lograra egresar con integridad física del instituto, resultando en la *campana de la vida* (Figura 1). La cual sería tocada por el paciente y/o familiares, teniendo como testigos a la mayoría del personal de salud que pudiesen estar presentes. La misma ya ha tenido comentarios en la prensa<sup>1</sup> y ha gozado de gran aceptación del personal.<sup>2</sup>

Mundialmente la obra *Por quién doblan las campanas*<sup>3</sup> de Ernest Hemingway, es un texto que se desarrolla en España durante la Guerra Civil Española, y se articula en torno a la historia de Robert Jordan, un profesor español oriundo de Montana, que lucha como especialista en explosivos en el lado republicano. Este libro es el más conocido donde se retrata la importancia del sonido que emite el dispositivo.

En algunas universidades nacionales y en el extranjero han utilizado como momento de graduación del alumno que pase a tocar este instrumento como símbolo de tarea cumplida.<sup>4</sup>

Hay que recordar que fue el sonido de una campana el que provocó el inicio del movimiento de independencia de nuestro país, y que el repique de la misma es el anuncio del inicio de la liturgia.

En nuestro instituto por muchos meses el sonido de la misma abrió la esperanza, la alegría y el deseo de lucha en nuestro personal. Es interesante ver la analogía de que un instituto respiratorio tenga como señal de anuncio de la «buena nueva» tocar un instrumento que reta al viento. Iniciativas como ésta y otras que la pandemia ha motivado han permitido fortalecer la relación médico-paciente.

Quizá nunca debamos olvidar el poema de Federico García Lorca escrito sobre este instrumento denominado «campana»:<sup>5</sup>

*En la torre  
amarilla,  
dobla una campana.*

*Sobre el viento  
amarillo,  
se abren las campanadas.*

*En la torre  
amarilla,  
cesa la campana.*

*El viento con el polvo,  
hace proras de plata.*



**Figura 1:** Campana de la vida en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

## REFERENCIAS

1. Wertman ZL. La campana de la vida. [Accesado 18 de septiembre de 2021] Disponible en: <https://www.elsoldemexico.com.mx/analisis/la-campana-de-la-vida-5989815.html>
2. ¡Bravo! Entre aplausos madre de paciente dado de alta toca la campana de la vida en el INER - [Accesado 19 de septiembre de 2021] Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=xw6AK1C3R7s>
3. Por quién doblan las campanas. [Accesado 20 de septiembre de 2021] Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Por\\_qui%C3%A9n\\_doblan\\_las\\_campanas](https://es.wikipedia.org/wiki/Por_qui%C3%A9n_doblan_las_campanas)
4. Toca campana desde sus casas. [Accesado 21 de septiembre de 2021] Disponible en: [https://www.elnorte.com/aplicacioneslibre/preacceso/articulo/default.aspx?\\_\\_rval=1&urlredirect=https://www.elnorte.com/tocan-campana-desde-sus-casas/ar1961070?referer=-7d616165662f3a3a6262623b727a7a7279703b767a783a--](https://www.elnorte.com/aplicacioneslibre/preacceso/articulo/default.aspx?__rval=1&urlredirect=https://www.elnorte.com/tocan-campana-desde-sus-casas/ar1961070?referer=-7d616165662f3a3a6262623b727a7a7279703b767a783a--)
5. García LF. [Accesado 22 de septiembre de 2021] Disponible en: <https://www.poemas-del-alma.com/campana.htm>

### Correspondencia:

**José Luis Sandoval-Gutiérrez**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

### Correo electrónico:

sandovalgutierrez@gmail.com

## Productividad científica sobre COVID-19 de las principales economías del mundo

### Scientific productivity on COVID-19 of the main economies of the world

José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

La aparición de la pandemia COVID-19 fue el estímulo de una producción científica sin precedentes en el mundo médico, revisando el número de artículos que se han publicado a través del buscador PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)<sup>1</sup> usando las palabras (COVID19 and...) y el país

correspondiente, obtenemos resultados interesantes (Tabla 1).

Las principales economías encabezan el desarrollo científico y tecnológico, como era de esperarse. Los datos muestran que dos naciones (China y Estados Unidos) son responsables de casi la tercera parte de la información disponible sobre el virus SARS-CoV-2, 60% del total de la publicación científica recae en los primeros ocho países que encabezan la tabla.

Dentro de Hispanoamérica, España lidera la carrera y en Latinoamérica, Brasil.

El azote de una pandemia obliga a los integrantes del mundo científico en salud a redoblar esfuerzos para la obtención del conocimiento en el beneficio de la comunidad. Pero, ¿qué pasa cuando esto

no ocurre? Se hace una brecha sustancial difícil de cerrar.

La simple descripción muestra la diferencia enorme entre países denominados primmundistas y los que no, como el nuestro.

La pandemia deja al descubierto lo que históricamente se ha señalado, a nadie conviene la dependencia científica/tecnológica, correspondiente a la poca infraestructura y formación de nuevos talentos en el campo del saber.

Estas inequidades no sólo se reflejan en la producción de conocimiento en las revistas de alto impacto, sino también en la capacidad de producción de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, esto ocasiona problemas de adquisición y sobreprecio, siguiendo las leyes de la oferta y la demanda.

¿Cómo se puede mejorar esto? Pues con la debida planeación, inyección de recursos, realización de alianzas estratégicas, que en el ámbito de la intelectualidad científica resultan «naturales».

El aislamiento de los nuevos alcances de la modernidad que ofrece el pensamiento de alto nivel redundan en pobreza y desolación.

Se necesitan iniciativas de políticas públicas, donde las ventajas de la tecnología a través del Internet y las redes sociales pueden disminuir el abismo, ya que el mundo de la investigación es un universo en constante expansión, donde las participaciones de nuevas mentes siempre serán bienvenidas.

Nuevas calamidades sanitarias se presentarán en el futuro, impulsar el quehacer científico es una buena herramienta.

## REFERENCIA

1. National Library of Medicine. [Accesado 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

### Correspondencia:

**José Luis Sandoval-Gutiérrez**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: sandovalgutierrez@gmail.com

**Tabla 1:** Comparativo de producción científica sobre el tóxico COVID-19 en diferentes países.

País	Número de artículos	%
Estados Unidos	248,806	14.16
China	24,011	13.71
Italia	16,322	9.32
India	11,476	6.55
Reino Unido	9,045	5.16
Canadá	7,854	4.48
Alemania	7,694	4.39
España	7,421	4.23
Francia	7,266	4.14
Australia	6,336	3.61
Brasil	5,372	3.06
Japón	4,087	2.33
Turquía	3,798	2.16
Holanda	3,547	2.02
Suiza	3,550	2.02
Corea	2,910	1.66
Israel	2,775	1.58
Bélgica	2,470	1.41
Suecia	2,083	1.18
<b>México</b>	2,042	1.16
<b>Total</b>	<b>174,092</b>	<b>99.19</b>
<b>Resto de las naciones</b>	<b>1,009</b>	<b>0.81</b>

Información hasta el 19 septiembre de 2021 del buscador PubMed.



## Cuarta Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria 2020. Premiación de Trabajos libres

### Fourth Annual Meeting of the Latin American Society of Respiratory Physiology 2020, SOLAFIRE. Abstracts awards

Ireri Isadora Thiri6n-Romero\*

\*Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria.

**Citar como:** Thiri6n-Romero II. Cuarta Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria 2020. Premiación de Trabajos libres. Neumol Cir Torax. 2021; 80 (4): 310-312. <https://dx.doi.org/10.35366/103458>

El pasado 13 y 14 de noviembre se llevó a cabo la Cuarta Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria 2020. En esa ocasión, por la situación de pandemia, la reunión se realizó de forma virtual. En los cuatro años de vida que lleva la Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria (SOLAFIRE), el número de personas interesadas en la fisiología respiratoria se ha incrementado de la misma manera que se han fortalecido los lazos de colaboración entre los países de Latinoamérica. No hay duda de que la unión hace la fuerza y es precisamente la SOLAFIRE, con el talento de cada uno de sus miembros, quien nos convoca cada año a intercambiar ideas, conceptos, proyectos y un largo etcétera. Continuemos tejiendo sueños para concretarlos en esta vasta región que representamos desde el Río Bravo hasta la Tierra del Fuego.

En esta ocasión compartimos con ustedes los trabajos libres que fueron premiados en la última reunión anual de la SOLAFIRE 2020. Todos los trabajos fueron de mucho interés y de valor científico incuestionable. La selección de los ganadores se llevó a cabo mediante evaluación anónima, analizándose diferentes componentes del trabajo de investigación

mediante una lista de cotejo. Felicidades a los ganadores y nuestro agradecimiento a Neumología y Cirugía de Tórax (NCT) por permitirnos compartir con ustedes el trabajo de nuestros asociados.

*Correspondencia:*

**Dra. Ireri Isadora Thiri6n-Romero**

**Correo electrónico:**

[draisadora\\_thirion@hotmail.com](mailto:draisadora_thirion@hotmail.com)

## PRIMER LUGAR

### Evaluación de Pimax y Pemax en pacientes recuperados de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Amaury González-Molina,\*

Laura Gochicoa-Rangel,\*

Carlos Guzmán-Valderrábano,\*

Wilmer, Madrid-Mejía\*

Isabel Salas-Escamilla,\* Mónica Silva-Cer6n,\*

José Christian Rodríguez-Hernández,\*

Adela Durán-Cuellar,\*

Irlanda de Jesús Alvarado-Amador,\*

Antonio Salles-Rojas\*

\*Departamento de Fisiología Respiratoria Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

**Antecedentes:** Hasta 20% de los pacientes con COVID-19 desarrolla síndrome de dificultad respiratoria aguda, 6% de ellos requieren manejo en unidad de cuidados críticos e intubación orotraqueal, lo cual ha sido asociado a debilidad muscular. Previamente se ha reportado la alteración en Pimax y Pemax en pacientes recuperados de COVID-19. **Objetivos:** Informar los resultados de la presión inspiratoria y espiratoria máxima (Pimax y Pemax) al mes y a los tres meses posteriores al egreso del INER tras haber presentado COVID-19.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo longitudinal; se incluyeron pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias recuperados de COVID-19. Se les realizaron pruebas de Pimax y Pemax y se dividieron en dos grupos: intubados y no intubados. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparación entre

ambos grupos y prueba t pareada para comparar ambas visitas. **Resultados:** Se incluyeron 33 pacientes, la media de edad fue 44.87 años, 11 ameritaron intubación orotraqueal; 27% presentaba Pimax menor de 80% del predicho en la primera visita comparado con 21% en la segunda visita. En Pemax, 81% presentaba valores debajo de 80% del predicho en la primera visita y 72% en la segunda visita. No se encontraron diferencias significativas en Pimax ( $p = 0.88$ ;  $p = 0.56$ , inicial y seguimiento respectivamente) y Pemax ( $p = 0.88$ ;  $p = 0.56$ ) entre pacientes intubados y no intubados. La prueba de t pareada para visita 1 y visita 2 mostró cambios estadísticamente significativos para Pimax ( $p = 0.02$ ), no así para Pemax ( $p = 0.75$ ). **Conclusiones:** Este trabajo destaca la importancia de la debilidad de la musculatura respiratoria en pacientes recuperados de COVID-19, predominantemente manifestado por la prueba de Pemax, independientemente del antecedente de intubación orotraqueal. Ambas pruebas tienen un valor clínico significativo en el seguimiento de este grupo de pacientes.

## SEGUNDO LUGAR

### Precisión de los espirómetros ultrasónicos NDD® al agregar diferentes filtros de alta eficiencia

Irlanda de Jesús Alvarado-Amador,\*

Laura Graciela Gochicoa-Rangel,†

Carlos Guzmán-Valderrábano†

\*Neumología Pediátrica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas; †Departamento de Fisiología Respiratoria. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Los espirómetros Easy One® NDD® utilizan un sensor de flujo/volumen ultrasónico que permite utilizar consumibles desechables sin necesidad de un filtro viral/bacteriano. Debido a la posible generación de aerosoles de las PFR, actualmente las diferentes sociedades internacionales recomiendan la realización de éstas utilizando filtros bacterianos/virales con eficacia mínima probada para flujos

espiratorios de 600-700 L/min, por ello la empresa NDD® ha recomendado el uso de un adaptador que permite agregar un filtro de alta eficiencia (VBMax® 35 mm A-M Systems), pero se desconoce si la precisión en las mediciones puede verse afectada con el uso de éste u otros filtros virales-bacterianos. **Objetivo:** Comparar la precisión de las mediciones espirométricas agregando cinco diferentes filtros de alta eficiencia. **Material y métodos:** Estudio transversal, comparativo y observacional. Filtros utilizados: Eco-BVF®, MicroGard-II®, VBMax®, Sibelmed® y Filtrette®. Se eligieron aleatoriamente 10 de las 50 curvas de volumen y flujo de la *American Thoracic Society* (ATS) y se reprodujeron utilizando diferentes combinaciones colocando los filtros en el extremo proximal y distal del Spirette® conectado a un espirómetro EasyOne PC, se utilizó como control el Spirette® sin otro filtro realizando mismas curvas. Los límites de precisión para FEV1, FVC y PEF fueron los recomendados por los estándares de la ATS y se consideró una precisión recomendable una tasa de fallo menor de 5%. **Resultados:** 300 observaciones con diferentes combinaciones de filtros y las curvas seleccionadas. En las 30 mediciones con el Spirette® sin filtro, todas las curvas se encontraron dentro de los rangos de precisión aceptables por el estándar a diferencia del resto de las combinaciones, en las cuales en todas se encontró una tasa de error superior a 5% (mediana 58.33% - Mín: 36.67%, Máx: 75.56%). **Conclusión:** Agregar filtros de alta eficiencia a los espirómetros ultrasónicos EasyOn-PC modifica de manera importante la precisión de las mediciones de la espirometría.

### TERCER LUGAR

#### Cambios en la función pulmonar de los pacientes recuperados de COVID-19 medido por espirometría, difusión de monóxido de carbono y caminata de 6 minutos

W Madrid-Mejía,\*

C Guzmán-Valderrábano,\* A Salles,\*

A González,\* M Silva,\* C Rodríguez,\*

L Lozano,\* M López,\* L Gochicoa-Rangel\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

**Antecedentes:** Se sabe poco de las secuelas funcionales de la COVID-19, la mayoría de los estudios de función pulmonar pos-COVID-19 son descriptivos y sólo existe un único prospectivo realizado por Kai Liu et al. en China, donde se les realizó capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), espirometría y prueba de caminata de seis minutos (PC6M) basal y a las seis semanas, observando mejoría en las pruebas de función pulmonar (PFR) luego de la rehabilitación. **Objetivo:** Describir el cambio de la función pulmonar por espirometría, DLCO y PC6M en pacientes recuperados de COVID-19 al mes y a los tres meses de haber sido dados de alta. **Material y métodos:** Se hizo una cohorte de pacientes dados de alta del INER, donde se les realizó espirometría, DLCO y PC6M al mes y a los tres meses. **Resultados:** Hasta el momento son 38 sujetos con el seguimiento hasta el tercer mes, se compararon las pruebas de función pulmonar (PFR) al mes y a los tres meses encontrando diferencia ( $p < 0.000$ ) en la DLCO (aumento) sin observar diferencias en la PC6M y espirometría, pero sí se detectaron anomalías en las pruebas realizadas. En las espirometrías se observó: normal en 75%, sugestivo de restricción 17.5% y 3% con obstrucción. En la caminata presentaban menos metros caminados de su predicho y alrededor de la mitad de los pacientes mostraban un criterio de desaturación durante la prueba. **Conclusiones:** Existen modificaciones en las pruebas de función pulmonar observando una mejoría de 2.4 mL/mmHg/min de la DLCO a tres meses del alta.

### MENTIÓN ESPECIAL

#### Diferencias en función pulmonar acorde con la gravedad de COVID-19

Stephanie López-Romero,\*

Diana Lizbeth Ortiz-Farías,†

Roberto Mancilla-Ceballos,\*

Esperanza Figueroa-Hurtado,†

Saúl Vázquez-López,†

Yuri Noemí Pou-Aguilar,†

Arturo Cortés-Telles†

\*Departamento de Medicina Interna;

†Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Mérida, Yucatán. México.

**Introducción:** Con base en información de otros coronavirus se ha reportado que persisten alteraciones en la función pulmonar por meses e incluso años. Sin embargo, la información relacionada en COVID-19 es escasa y nula en población latina/mexicana. El objetivo es describir las anomalías de la función pulmonar acorde con la gravedad del padecimiento por COVID-19. **Material y métodos:** Estudio transversal que incluye a pacientes recuperados de COVID-19. Se clasificaron en cuatro grupos acorde con la gravedad del padecimiento. A cada paciente se le aplicó un cuestionario de síntomas y las siguientes pruebas: espirometría simple, difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y caminata de seis minutos (C6M) con base en los procedimientos estándares vigentes. Las variables continuas se presentan como promedios con desviación estándar (DE), en tanto las categóricas como frecuencias por porcentajes. La comparación entre grupos se realizó mediante el análisis de varianza de una sola vía para mediciones múltiples seguido de un ajuste post hoc con Bonferroni para variables continuas. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p$  menor de 5% bimarigal. **Resultados:** Se evaluaron 158 pacientes con edad promedio de  $48 \pm 14$  años. A mayor gravedad de la enfermedad mayor proporción del sexo masculino. No se observaron diferencias entre los grupos en la persistencia de síntomas. Con base en espirometría y DLCO observamos una tendencia lineal e inversamente proporcional, a mayor gravedad menor FVC ( $p < 0.001$ ) y DLCO ( $p = 0.011$ ). Respecto a la C6M, los casos leves recorrieron la mayor distancia ( $505 \pm 77$  m), en tanto los casos críticos tuvieron una mayor proporción de pacientes con una tasa de recuperación cardíaca subóptima en el minuto 1 (*heart rate* [HHR1]  $< 12$  latidos,  $p = 0.047$ ). **Conclusiones:** Las anomalías en la función pulmonar en el período posCOVID-19 tienen una relación lineal e inversamente proporcional acorde con la gravedad al inicio de la enfermedad.

### MENTIÓN ESPECIAL

#### Síntomas y función pulmonar a las 6 semanas de egreso por COVID-19

Stephanie López-Romero,\*

Roberto Mancilla-Ceballos,\*

Esperanza Figueroa-Hurtado,†

Diana Lizbeth Ortiz-Farías,<sup>‡</sup>  
Saúl Vázquez-López,<sup>‡</sup>  
Yuri Noemí Pou-Aguilar,<sup>‡</sup>  
Arturo Cortés-Telles<sup>‡</sup>

\*Departamento de Medicina Interna;  
<sup>‡</sup>Departamento de Neumología y Cirugía de  
Tórax. Hospital Regional de Alta Especialidad  
de la Península de Yucatán. Mérida,  
Yucatán. México.

**Introducción:** En COVID-19 escasos reportes han descrito la persistencia de síntomas y anormalidades en la función pulmonar; sin embargo, la información relacionada en población latina/mexicana es nula. El objetivo es describir y contrastar la frecuencia de síntomas y función pulmonar a las seis semanas de egreso en pacientes recuperados de COVID-19. **Ma-**

**terial y métodos:** Estudio transversal que incluye a pacientes que fueron evaluados al egreso por COVID-19. En cada visita se contabilizó la diferencia en semanas desde el egreso hasta la evaluación (< seis semanas versus > seis semanas) que incluyó un cuestionario de síntomas más espirometría simple y difusión pulmonar de monóxido de carbono con base en las recomendaciones técnicas vigentes. Las variables continuas se presentan como medias con DE, en tanto las categóricas como frecuencias con porcentajes. En el contraste de grupos se realizó un análisis de t-Student de muestras independientes (variables continuas) y la prueba de  $\chi^2$  (variables categóricas). Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p menor de 5% bimarginal. **Resultados:** Se evaluaron 73 pacientes con un pro-

medio de edad de  $48 \pm 13$  años y 40% fueron mujeres. De las morbilidades, 54% tenían obesidad y 18% obesidad grado III. En general, el promedio del número de síntomas persistentes fue  $3 \pm 2$  y 31% manifestó cinco o más síntomas, entre ellos, fatiga (73%), disnea (36%), tos (34%), mialgias/artralgias (34%) fueron los más comunes. Al contrastar los grupos no se observaron diferencias en edad, sexo y función pulmonar mediante espirometría; sin embargo, los casos con menos de seis semanas de egreso mostraron una disminución significativa de la DLCO (68.6%p versus 78.9%p,  $p = 0.043$ ). **Conclusiones:** En población latina/mexicana luego de seis semanas de egreso, tres de cada 10 casos persisten con cinco o más síntomas en el período posCOVID-19 y tienen mayor compromiso en la DLco.



## Resúmenes de trabajos libres del XII Encuentro Nacional de Medicina del Dormir

### Abstracts of the XII National Meeting of Sleep Medicine

#### Costos del insomnio crónico asociado a trastornos anímicos: un estudio observacional en México

GI Torres-Granados,\*

JM Martínez-Núñez,\*

A Barrera-Medina,<sup>‡</sup> C Cruz-Cruz,\*

U Jiménez-Correa,<sup>‡</sup> L Carvalho-Silva,\*

F López-Naranjo,\* R Santana-Miranda<sup>‡</sup>

\*Departamento de Sistemas Biológicos, UAM Xochimilco; <sup>‡</sup>Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM.

**Introducción:** Los costos relacionados con el insomnio asociado a trastornos del estado de ánimo siguen siendo poco estudiados pese a su alta prevalencia e incidencia mundial asociada a la pandemia COVID-19.

**Objetivos:** Determinar los costos directos e indirectos del insomnio asociado a trastorno anímico. **Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo, incluyó pacientes entre 18 y 65 años, diagnosticados con insomnio crónico asociado a trastornos del estado de ánimo (depresión y/o ansiedad) entre febrero de 2019 y febrero de 2020. Los datos sobre utilización de recursos sanitarios se recopilaron mediante la revisión de los registros médicos. Se diseñó un cuestionario para evaluar los costos no médicos directos e indirectos con datos sociodemográficos, transporte, bebidas energéticas, gastos en actividad física, modificaciones del hogar, compra de accesorios especiales, jornada laboral y salario. El ausentismo y el presentismo laboral se determinaron utilizando el Cuestionario de Salud y Desempeño de la OMS. Se realizó un análisis de sensibilidad determinista. **Resultados:** El costo total estimado por paciente durante el primer año de tratamiento fue de 3,503.49 USD. La pérdida de productividad laboral fue el costo que más contribuyó a la carga económica (64.5%), seguido de los costos

médicos directos (27.6%), mientras que los costos no médicos directos contribuyeron menos (7.9%). Se calculó una carga económica anual de poco más de 290 millones de dólares para los pacientes tratados en el sistema de salud privado similar a la CTS-UNAM. El análisis de sensibilidad mostró que la prevalencia de insomnio crónico asociado a trastorno del estado de ánimo, la pérdida de productividad laboral y el porcentaje de personas que buscan atención en un sistema privado fueron los parámetros con mayor impacto sobre la estimación de la carga económica total. **Conclusiones:** Los costos del insomnio asociado a trastorno anímico son altos.

#### Alteraciones de sueño y depresión en personas recuperadas de COVID-19

HA Suárez-Martínez,\*

AD Santana-Vargas,\*\*

L Juárez-Santiago,\*\* G Millán-Rosas,\*

R Santana-Miranda\*

\*Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM; <sup>‡</sup>HGM, «Eduardo Liceaga».

**Introducción:** La cuarentena domiciliar ha aumentado la prevalencia de trastornos de sueño y alteraciones del estado de ánimo como la ansiedad y depresión. Estas alteraciones pueden ser mayores en las personas que desarrollaron y se recuperaron de COVID-19. **Hipótesis:** Las personas recuperadas de COVID-19 tendrán mayores alteraciones de sueño y del estado de ánimo que las que no han tenido COVID-19. **Objetivo:** Comparar los puntajes de cuestionarios de insomnio, calidad de sueño, ansiedad y depresión de personas que se han recuperado de COVID-19 con las que no lo han tenido. **Material y métodos:** Se aplicó el cuestionario Índice de Severidad de Insomnio (ISI), Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI), Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9) y la Escala de Ansiedad Generalizada (GAD-7) a personas que se recuperaron de COVID-19 en un lapso no mayor a dos semanas y a la población que no haya tenido COVID-19. Los cuestionarios se enviaron y contestaron por Internet, en el período de septiembre

de 2020 a febrero de 2021. La muestra de estudio fueron pacientes que tuvieron cita virtual en la Clínica de Trastornos del Sueño de la UNAM. Se compararon las medianas de ambos grupos con la prueba U de Mann-Whitney con significancia alfa menor a 0.05. **Resultados:** Participaron 72 personas recuperadas de COVID-19 (38 ± 12.3 años, 61% mujeres) y 73 personas sin COVID-19 (36 ± 12.7 años, 72% mujeres). La comparación entre los grupos fue significativa para el ISI (11.5 [5.25, 16.7] versus 8 [3, 14], p = 0.027), el PSQI (10 [7.25, 14] versus 9 [4.5, 14], p = 0.044) y PHQ-9 (11 [5.25, 17] versus 7 [3, 12.5], p = 0.016), sin diferencias en GAD-7 (p = 0.071). Los puntajes fueron mayores para el grupo recuperado de COVID-19 que para los no-COVID-19. **Conclusiones:** Haber desarrollado y recuperado de COVID-19 incrementó la severidad del insomnio (ISI), la mala calidad de sueño (PSQI), así como la depresión (PHQ-9). Sin diferencias en la ansiedad.

#### Perfil polisomnográfico en pacientes con depresión e insomnio con duración corta y normal de sueño

JA González-Jaramillo,\*

A Jiménez-Genchi,\* C Olivera-López,\*

D Ortega-Robles,\* A Díaz-Andaldúa\*

\*Clínica de Sueño, Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz» (INPRFM).

**Introducción:** El insomnio es el trastorno del sueño más prevalente y está asociado con mayor riesgo de morbilidad psiquiátrica, principalmente con el trastorno de depresión mayor (TDM). Se han propuesto dos fenotipos basados en la duración objetiva del sueño: el de duración normal (≥ 6 horas) con hiperalertamiento psicológico y el de duración corta (< 6 horas) con hiperalertamiento fisiológico, asociado a mayor vulnerabilidad biológica, y que parece representar la forma más grave de insomnio. **Hipótesis:** Los pacientes con TDM e insomnio con duración corta de sueño presentarán mayor alteración en la continuidad y arquitectura de sueño, en comparación con pacientes con insomnio con duración normal. **Objetivo:** Comparar continuidad y arquitectura de sueño en pa-

cientes con TDM e insomnio con duración objetiva corta y normal de sueño. **Material y métodos:** Estudio transversal, comparativo. Se incluyeron pacientes ambulatorios de 18 a 60 años, con diagnóstico de TDM e insomnio en la Clínica de Sueño del INPRFM, sin tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico. Se realizó registro de dos noches de polisomnografía (PSG). Los parámetros de arquitectura y continuidad de sueño se tomaron de la primera noche, dividiendo a los participantes con base en el tiempo total de sueño (TTS): corta duración < 6 horas y duración normal  $\geq$  6 horas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 25; para la comparación entre los grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, el nivel de significancia se fijó con una  $p < 0.05$ . **Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes, de los cuales 11 (40.74%) conformaron el grupo con duración corta y 16 (59.25%) el grupo con duración normal. Los pacientes con duración corta de sueño presentaron significativamente menor TTS ( $4.95 \pm 0.80$  h versus  $6.75 \pm 0.44$  h,  $p < 0.01$ ), eficiencia de sueño ( $66.02 \pm 13.04\%$  versus  $84 \pm 5.05\%$ ,  $p < 0.01$ ), %MOR ( $14.10 \pm 5.58$  versus  $20.12 \pm 4.30$ ,  $p = 0.008$ ), y un aumento significativo en el tiempo despierto después del inicio de sueño (WASO) ( $140.98 \pm 70.14$  versus  $56.78 \pm 26.27$ ,  $p \leq 0.01$ ). **Conclusiones:** Los pacientes con TDM e insomnio con duración corta de sueño muestran más cambios en los parámetros de continuidad de sueño y modificación en la arquitectura de sueño con disminución en el sueño MOR. Estos resultados sugieren que el fenotipo de insomnio con duración corta de sueño exhibe un perfil polisomnográfico distinto.

### Hallazgos polisomnográficos y calidad de vida en pacientes con fibrosis quística

JX Morales-García,\*<sup>‡</sup>

JL Carrillo-Alduenda,\*

ER García-Colín,<sup>‡</sup> J Santa-María Aldaco,\*

A Alejandre-García,<sup>‡</sup> C Garrido-Galindo<sup>‡</sup>

\*Unidad de Medicina del Sueño, INER;

<sup>‡</sup>Neumología Pediátrica, INER.

**Introducción:** La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética recesiva, caracterizada por infección bacteriana crónica y bronquiectasias, lo que resulta en hipoxemia, hipercapnia e incremento en el trabajo respiratorio; tiene características

que afectan el sueño como: tos crónica, dolor musculoesquelético, pobre calidad de sueño y somnolencia diurna excesiva que se reportan de manera frecuente por cuidadores y afectan la calidad de vida. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre los hallazgos polisomnográficos y la calidad de vida en pacientes con FQ. **Material y métodos:** Estudio transversal prospectivo. Se incluyeron seis pacientes con FQ atendidos en el INER. Se aplicaron cuestionarios Epworth pediátrico, CFQ-R, la escala de alteraciones del sueño en la infancia de Bruni y la escala SiNQ-5, así como polisomnografía (PSG) basal con un equipo ALICE G3, TcCO2 con SENTEC. Se exploraron correlaciones entre parámetros de calidad de vida y hallazgos en PSG mediante Spearman en el programa STATA versión 12. **Resultados:** Se incluyeron seis pacientes, con un mínimo de edad de seis años y máximo de 22, 50% eran hombres, todos resultaron positivos al cuestionario de alteraciones del sueño en la infancia de Bruni, no se encontró relación entre debilidad diafragmática e hipoventilación ( $rs = 0.33$  y  $p = 0.51$ ), tampoco se encontró asociación entre eventos respiratorios y la calidad de vida, pero sí se encontró asociación entre CFQR y N3 ( $rs = 0.94$  y  $p < 0.001$ ). **Conclusiones:** Los pacientes con FQ tienen alteraciones del sueño medibles por el cuestionario de Bruni, el hallazgo polisomnográfico más relevante fue la hipoxemia durante el dormir y algunos presentan apnea obstructiva del sueño e hipoventilación nocturna; los dominios social e imagen corporal de calidad de vida por CFRQ tienen una asociación con sueño N3.

### FOSQ, ESE, PSQI, ISI, Beck y NOSE en 199 pacientes con SAOS del sureste mexicano

JL Che-Morales\*

\*Hospital Faro del Mayab;  
Christus Muguerza.

**Introducción:** El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un padecimiento con impacto negativo en distintas esferas de la salud. Existe poca información en lo referente a las asociaciones y correlaciones entre somnolencia diurna excesiva (ESE), calidad de sueño (PSQI), insomnio (ISI), depresión (Beck), síntomas nasales (escala NOSE) y las consecuencias funcionales del dormir (FOSQ) en pacientes con SAOS

en México. **Objetivo:** Conocer la asociación y correlación entre FOSQ, ESE, PSQI, ISI, Beck y NOSE en pacientes con SAOS. **Material y métodos:** Se analizó una muestra de 199 pacientes mayores de 18 años provenientes de seis estados del sureste de México, con diagnóstico de SAOS por monitor tipo III (Sleepware G3, 2016 Koninklijke, Philips N.V.<sup>®</sup>) de 2018 a 2020 (número de registro: CEIS del CEM\_2018\_014). Se recabaron datos demográficos, poligráficos, cuestionarios FOSQ, ESE, PSQI, ISI, Beck y NOSE. Se calcularon correlaciones Pearson entre cuestionarios y se analizó mediante regresión logística uni- y multivariada los factores asociados a impacto funcional (FOSQ < 89.5) con el paquete estadístico SPSS versión 25.0. **Resultados:** El 52% de los casos tuvieron SAOS grave. Los puntajes en las diferentes escalas no mostraron correlación con el índice de eventos respiratorios. El FOSQ tuvo correlaciones negativas significativas ( $p < 0.001$ ) con ESE ( $r = -0.57$ ), PSQI ( $r = -0.42$ ), ISI ( $r = -0.56$ ), Beck ( $r = -0.55$ ) y NOSE ( $r = -0.25$ ). En el análisis univariado, las escalas confirieron riesgo de tener un puntaje global de FOSQ < 89.5; ESE > 10 puntos (OR: 4.4; IC95% 2.4-8.2); PSQI > 5 puntos (OR: 4; IC95% 1.9-8.5); ISI > 8 puntos (OR: 4.5; IC95% 2.2-9.2) y Beck > 10 puntos (OR: 6.9; IC95% 3.6-13.3). Sin embargo, la escala NOSE < 25 se manifestó como un factor protector (OR: 0.35; IC95% 0.19-0.63). En el análisis multivariado los factores asociados en forma independiente con un puntaje de FOSQ < 89.5 fueron: edad > 65 años (OR: 3.1; IC95% 1.2-7.9), ESE > 10 puntos (OR: 4.5; IC95% 2.9-6.6) y Beck > 10 puntos (OR: 7.5; IC95% 3.5-16.2). **Conclusiones:** Los puntajes de ESE, PSQI, ISI, Beck y NOSE mostraron una correlación negativa con FOSQ; la ESE, Beck y la edad > 65 años confirieron un riesgo incrementado de tener un impacto significativo en las consecuencias funcionales del dormir.

### Alteraciones de sueño y depresión en niños durante la cuarentena por COVID-19

EE Godoy-de Dahbura,\*

AD Santana-Vargas,\*<sup>‡</sup> HM Reyes-Obispo,\*

G Millán-Rosas,\* R Santana-Miranda\*

\*Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM;

<sup>‡</sup>Hospital General de México «Eduardo Liceaga».

**Introducción:** Las condiciones de encierro dadas por la pandemia de COVID-19 han afectado a las poblaciones más vulnerables; los niños han sido propensos a desarrollar trastornos del sueño y del estado de ánimo, principalmente ansiedad y depresión. Un sesgo es preguntarles a los adultos que conviven con los niños en lugar de preguntarles a ellos mismos su percepción utilizando instrumentos adecuados. **Hipótesis:** Los niños que presenten depresión tendrán mayores alteraciones del sueño que los que no tengan depresión durante el confinamiento por la COVID-19. **Objetivo:** Detectar alteraciones del sueño y depresión mediante instrumentos diseñados para niños. **Material y métodos:** Se aplicó el cuestionario de alteraciones del sueño en niños escolares (EASE) y el cuestionario de depresión infantil (CDI) a niños de entre 6 y 12 años de edad, los cuales se contactaron vía Internet mediante la aceptación del consentimiento informado de sus padres y asentimiento por parte de los niños. Se compararon los grupos con y sin depresión de acuerdo al puntaje del CDI, se realizaron pruebas de asociación y riesgo (OR) con el grupo no deprimido como referencia con la prueba  $\chi^2$  con significancia alfa menor al 0.05. **Resultados:** Participaron 240 niños de  $9.93 \pm 1.8$  años de edad ( $n = 111$ , 46.3% niñas) que respondieron el CDI, se encontraron 136 infantes con depresión (56.7%) y 104 sin depresión (43.3%). Los niños con depresión presentan dificultades para conciliar el sueño en 59.6% (OR: 3.4,  $p = 0.0001$ ), pesadillas en 24% (OR: 8.17,  $p = 0.0001$ ), somnolencia diurna en 9.6% (OR: 4.35,  $p = 0.012$ ), cansancio y dificultades para despertar en 47.1% (OR: 5.34,  $p = 0.0001$ ). No se encontraron diferencias para el reporte de sonambulismo o despertares nocturnos. **Conclusiones:** Las condiciones de la pandemia han afectado el estado de ánimo de los niños, presentando depresión en casi 57%. La depresión incrementa el riesgo de síntomas de sueño como dificultad para conciliar el sueño, pesadillas, somnolencia diurna y cansancio con dificultades para despertar.

### Trastornos respiratorios del dormir en pacientes con discinesia ciliar primaria

LC Rivas-Hernández,\*

E García-Colín,\* AM Portillo-Vásquez,†

F Partida-Cervantes,‡ S Guerrero-Zúñiga†

\*Neumología Pediátrica, INER; †Unidad de Medicina del Sueño (UMS), INER.

**Introducción:** Los pacientes con discinesia ciliar primaria (DCP) tienen obstrucción de la vía aérea superior y bronquiectasias, alteración de la mecánica pulmonar e intercambio gaseoso; lo cual puede generar trastornos respiratorios del dormir (TRD). **Objetivo:** Describir síntomas, hallazgos polisomnográficos y trastornos del sueño en pacientes con DCP atendidos en el INER. **Material y métodos:** Estudio transversal prospectivo. Se incluyeron pacientes de 3-18 años con diagnóstico de DCP. Se llenó el cuestionario pediátrico de primera vez de la UMS y el Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ, versión en español). Se realizó polisomnografía basal, equipo GRASS® 17 canales, calificado manualmente según el manual de la AAMS versión 2.5. Se realizó estadística descriptiva según el tipo de variable y su distribución, en su mayoría mediana (P25-P75). **Resultados:** Se estudiaron 24 pacientes con cuestionario, de los cuales, 12 niños tenían edad de  $9.7 \pm 3.5$  años. El tipo más frecuente de DCP fue el I. El 100% reportó rinitis, 41.6% sobrepeso/obesidad, 33.5% Mallampati III y 29.1% hipertrofia amigdalina grado 3 y 4. Según el PSQ 67% de los niños presentó riesgo para síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) por puntaje  $\geq 8$ , los síntomas nocturnos más frecuentes fueron diaforesis y ronquido. Se realizaron 21 polisomnografías, con adecuada eficiencia de sueño, latencia a sueño y a sueño MOR.  $SpO_2$  promedio de 94% (90-95%) con nadir de 76% (68-82%). Tiempo de saturación  $< 90\%$  fue de 5% (1-18%). Presentaron índice de alertamientos de 6.3 e/h (5.8-9.2) y de movimiento periódico de extremidades (MPE) 2 e/h (0.9-4.4), índice de apneas e hipopneas de 3.2 e/h (1.4-5.2). Se encontraron 13 pacientes (61.9%) con hipoxemia durante el sueño, 4 (19%) presentaron MPE, 13 (61.9%) con SAOS, 9 de intensidad leve y 4 moderada. Ninguno con hipoventilación. **Conclusión:** Los pacientes con DCP presentan alta prevalencia de síntomas de sueño, SAOS e hipoxemia durante el sueño respecto a la población pediátrica en general.

### Aula virtual sobre apnea del sueño: una nueva estrategia de educar a los pacientes

T Pérez-Gutiérrez,\*

BN Orozco-González,†

D Hernández-Gordillo†

\*Neumología IMSS-CMNO; †Departamento de Clínica de Sueño, IMSS-CMNO.

**Introducción:** El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) tiene una prevalencia de 13% en población general. La presión positiva continua en vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección que ha demostrado reducción del riesgo cardiovascular cuando hay apego mayor al 70%; para lograrlo, la educación al paciente puede mejorar la experiencia de uso. El Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) realizaba pláticas presenciales cada mes; sin embargo, la emergencia sanitaria por COVID-19 obligó a implementar un aula virtual. **Objetivo:** Describir la participación de los pacientes con SAOS en el aula virtual durante la pandemia de COVID-19. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico, incluyó a pacientes con SAOS e indicación de CPAP, mayores de 18 años con expediente electrónico. Fueron contactados por vía telefónica para determinar interés en acudir a una plática virtual, los interesados autorizaron recibir la ruta de acceso, fecha y hora de la clase virtual. Las diapositivas fueron elaboradas por médicos especialistas con experiencia en clases presenciales, cada sesión duró 30 minutos a las 18:00. Al finalizar se les envió una encuesta que incluía disposición para continuar recibiendo clases virtuales. Fue aprobado por el comité de ética local (R-2020-1301-039). Se realizó estadística descriptiva según el tipo de variable, y se compararon mediante  $\chi^2$  y t de Student, considerándose un valor de  $p < 0.05$  significativo. Se calculó razón de momios (OR) con intervalo de confianza del 95%, en el programa Stata 9.2. **Resultados:** Se identificaron 159 pacientes que acudieron a consulta de enero de 2019 a marzo de 2020, 111 (69.8%) contestaron y 81 (72.9%) mostraron interés en acudir. Únicamente 46 (56.7%) acudieron a la plática virtual. Los pacientes que acudieron fueron 29 hombres (63%), 31 con edad mayor a 55 años (67.4%), 71.8% tenían más de dos comorbilidades, Epworth 12.6 ( $\pm 6.12$ ) e IAH de 45.8 ( $\pm 18.9$ ). Los mayores de 55 años se conectaron más con un OR de 3.4 (1.2-9.7), y aquellos invitados por consulta y llamada telefónica asistieron más que los invitados por vía telefónica OR 6.5 (1.15-65.9). El 76% contestó la encuesta y todos respondieron que les gustaría continuar con las clases virtuales. **Conclusiones:** El 41% de los pacientes contactados por vía telefónica asisten al aula virtual, existe mayor participación en los mayores de 55 años y aquellos invitados por consulta

y llamada telefónica. La mayoría de los asistentes muestran interés por continuar esta modalidad, por lo que consideramos puede ser una estrategia aceptable para implementar de manera permanente.

### Experiencia en el uso del sistema de Telesalud en la Clínica de Trastornos del Sueño de la UNAM, a partir de la pandemia por COVID-19

YK Camez-Escalante,\* G Millán-Rosas,\*  
AD Santana-Vargas,\* A Acosta-Bolívar,\*  
R Santana-Miranda\*

\*Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM.

**Introducción:** El confinamiento por la pandemia por la COVID-19 obstaculizó los servicios de asistencia sanitaria presencial en todo el mundo. La Clínica de Trastornos del Sueño (CTS) de la UNAM, implementó el Sistema de Telesalud, ante la necesidad de continuar con las actividades asistenciales, exacerbación de trastornos del sueño por la contingencia y previamente en la comunidad universitaria en el extranjero. La telesalud se refiere a la incorporación de las tecnologías de la información y la comunicación en los sistemas de salud, con el propósito de intercambiar información, permitiendo solucionar barreras geográficas y mejorar la accesibilidad. **Objetivo:** Medir la satisfacción de los pacientes atendidos en la consulta a través del Sistema de Telesalud y de los especialistas que los atienden en la CTS de la UNAM, en el período entre julio y octubre de 2020. **Material y métodos:** Se invitó a los pacientes y especialistas de la CTS de la UNAM, usuarios del Sistema de Telesalud, a participar en el estudio por correo electrónico donde se explicó el objetivo del estudio y se adjuntaron el consentimiento informado y la encuesta de satisfacción con opciones de respuesta «excelente y muy de acuerdo» codificada como 5, «buena y de acuerdo» como 4, «regular y neutro» como 3, «mala y en desacuerdo» 2, «muy mala y muy en desacuerdo» 1. El análisis estadístico se realizó de forma independiente para los pacientes y especialistas. Se realizó el conteo y se promediaron los valores codificados de las respuestas. **Resultados:** Los pacientes calificaron su satisfacción con la teleconsulta con un promedio de 4.21 dentro del rango buena-satisfecho. Los especialistas calificaron en promedio con

3.96 correspondiente a satisfacción regular. En cuanto a los aspectos técnicos del sistema, la satisfacción de los pacientes fue de 4.29 (buena-satisfecho) y de 3.82 (regular) para los especialistas. **Conclusiones:** Los pacientes tienen buena satisfacción con la teleconsulta y los aspectos técnicos del Sistema de Telesalud, mientras que los especialistas se encontraron con satisfacción regular en ambos aspectos. Tanto pacientes como especialistas consideran muy factible continuar con el Sistema de Telesalud.

### Asociación de polifarmacia, insomnio y funcionalidad en el adulto mayor

YK Camez-Escalante,\* G Millán-Rosas,\*  
AD Santana-Vargas,\* R Santana-Miranda\*

\*Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM.

**Introducción:** El envejecimiento de la población representa un desafío para el sector salud. Es indispensable contar con una valoración geriátrica integral para identificar síndromes geriátricos; los cambios ontogenéticos del ciclo sueño-vigilia, mayor prevalencia de múltiples comorbilidades, incluidos los trastornos del sueño, y la presencia de polifarmacia hace a este grupo más vulnerable a padecer insomnio crónico comórbido. **Hipótesis:** Existe una asociación entre la cantidad de fármacos, la severidad de insomnio y el deterioro funcional del paciente geriátrico. **Objetivo:** Determinar la asociación entre polifarmacia e insomnio y su impacto en la funcionalidad en adultos mayores. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo, se analizaron los expedientes de adultos mayores con insomnio y polifarmacia. Se consideró un modelo factorial completo con interacciones con tres factores y dos niveles por cada uno. Los factores fueron polifarmacia, deterioro funcional mayor e insomnio. Para la asociación se consideró un modelo de  $2 \times 2 \times 2$ . Se empleó la prueba de  $\chi^2$  para el modelo completo y para los modelos reducidos de  $2 \times 2$ , todos con una significancia  $\leq 0.5$ . Las variables categóricas se analizaron mediante proporciones y pruebas no paramétricas para grupos independientes mediante la prueba U de Mann-Whitney y para las cuantitativas medias y desviaciones estándar y la prueba t de Student para grupos independientes considerando el

mismo nivel de significancia. **Resultados:** Se revisaron 366 expedientes de adultos mayores, 199 (54.4%) con polifarmacia, los fármacos más frecuentes son ARA 2 (35.2%), hipoglucemiantes orales (26.8%) y herbolaria (27.9%). Se encontró insomnio en 98 pacientes (26.8%), 12% se encontraban en tratamiento con antidepresivos, 5.2% con benzodiazepinas y 4.4% con antipsicóticos. **Conclusiones:** La asociación de polifarmacia, insomnio y funcionalidad en el adulto mayor en nuestro estudio no fue concluyente, es necesario incrementar el tamaño de la muestra y ampliar la información sobre entidades nosológicas.

### Patrones y factores asociados del uso irracional de medicamentos en pacientes con insomnio

L Carvalho-Silva,\* JM Martínez-Núñez,†  
U Jiménez-Correa,‡ C Cruz-Cruz,‡  
R Santana-Miranda,§ K Sánchez-Herrera,‡  
GI Torres-Granados‡

\*Maestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM Xochimilco; †Departamento de Sistemas Biológicos, UAM Xochimilco; ‡Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM.

**Introducción:** El insomnio es el trastorno del sueño con mayor prevalencia en todo el mundo. En México, el insomnio fue la segunda patología del sueño más frecuente (36.9%) en 2016. Éste es tratado farmacológicamente con hipnóticos no benzodiazepínicos (no-BZD), benzodiazepínicos (BZD) y otros medicamentos con efecto sedante. El uso irracional (UI) de estos medicamentos conlleva a un problema serio de salud pública, por lo tanto, es importante considerar los patrones y factores asociados a su uso irracional. **Objetivo:** Describir los patrones y los factores asociados con el UI de hipnóticos, antidepresivos y antipsicóticos en pacientes con insomnio atendidos en la CTS UNAM. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico, con información recolectada a través de expedientes clínicos y entrevistas directas a pacientes de primer ingreso de la CTS UNAM. La información fue analizada a través de estadística descriptiva y comparaciones con prueba de  $\chi^2$ , considerando un nivel de significancia de  $\alpha < 0.05$ . **Resultados:** Se incluyeron 89 pacientes, 64% fueron mujeres, 52% tenían entre 60 y 79 años, 65% utilizaban hipnóticos (57% BZD y 8%

no-BZD). El clonazepam representó 70% de los benzodiazepínicos. Más de 93% de los pacientes presentaron UI con al menos uno de los medicamentos que consumían. Los tipos de UI más frecuentes fueron de duración en 47% (más tiempo de lo que recomienda la literatura) y por indicación en 43% (terapéutica errónea de acuerdo a su diagnóstico). Los pacientes mayores de 60 años presentan más UI, las clases farmacéuticas con alto porcentaje de UI fueron BZD > 90.3%; no-BZD > 62.5%; APs > 83.3%. El 94% de los pacientes adquirieron su tratamiento con anterioridad a través de la prescripción de uno o más médicos. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes atendidos por insomnio fueron la hipertensión 26%, diabetes 12% y depresión 12%. **Conclusión:** Se observó un patrón de uso irracional de benzodiazepinas y otras clases farmacéuticas, principalmente de duración e indicación, es más frecuente en mayores de 60 años, la fuente de adquisición más prevalente fue «recetado a través de un médico». Es necesario elaborar una intervención educativa para pacientes de primer ingreso en la CTS, que hacen UI de medicamentos para el insomnio y que posean comorbilidades asociadas.

### Impacto de la restricción de sueño sobre la cognición social en residentes de medicina

B Jiménez-Ceballos,\*

J Velázquez-Moctezuma,\*

DY Arana-Lechuga,\* GY Terán-Pérez\*

\*UAM Iztapalapa.

**Introducción:** La restricción de sueño se define como la reducción del tiempo total de sueño que requiere un individuo; y tiene implicaciones cognitivas, conductuales, funcionales y endocrinas, entre otras. Pese a estas consecuencias negativas, las sociedades modernas continúan disminuyendo el tiempo que duermen y con ello incrementan sus efectos negativos. Uno de los factores sociales que restringen el sueño son los laborales con jornadas prolongadas o turnos rotatorios que impiden que el sujeto duerma las horas suficientes en condiciones adecuadas. Ante esta problemática social surge la necesidad de conocer las consecuencias de la restricción de sueño sobre la cognición social en trabajadores con jornadas prolongadas como los resi-

dentados de medicina. **Objetivo:** Determinar el impacto de la restricción de sueño sobre funciones cognitivas en residentes y evaluar el impacto de proporcionar un curso taller de estrategias de mitigación para la restricción de sueño y mejorar el funcionamiento diurno. **Material y métodos:** Estudio longitudinal prospectivo, se evaluaron 124 residentes de medicina (74 mujeres) en cuatro momentos (preguardia, posguardia, preguardia después de la intervención y posguardia después de la intervención), por medio de pruebas cognitivas (MSCEIT, PVT, Depresión y Ansiedad de Beck) y cuestionarios de sueño (Atenas de insomnio, Epworth, Karolinska, STOP BANG, Pittsburgh, hábitos de sueño y diario de sueño). Para el análisis de los resultados se utilizó la prueba ANOVA para medidas repetidas de dos vías. **Resultados:** Se presentó mayor índice de deterioro en cognición social; estas diferencias se asociaron a restricción de sueño. Cuando los participantes se encontraron en restricción aguda (posguardia) se observaron puntuaciones significativamente más bajas. Además, se observó que los residentes llevaban a cabo hábitos inadecuados relacionados a su dormir. Aunque no lograron obtener puntajes dentro de lo esperado, se observaron diferencias estadísticamente significativas después de la intervención. **Conclusión:** La restricción aguda de sueño genera un impacto significativo en la cognición social que mejoran después de implementar estrategias de mitigación sin alcanzar valores normativos en residentes de medicina.

### Duración corta de sueño y alteraciones cognitivas en pacientes con depresión mayor e insomnio

C Olivera-López,\* A Jiménez-Genchi,\*  
D Ortega-Robles\*

\*Clínica del Sueño, Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz» (INPRFM).

**Introducción:** El trastorno depresivo mayor (TDM) y el insomnio mantienen una relación bidireccional que ha sido poco estudiada. A pesar del avance en la comprensión de la neurobiología que comparten, se sabe poco de las consecuencias que genera presentar esta comorbilidad. Una de las quejas

principales son las alteraciones en las funciones cognoscitivas. Los resultados han sido inconsistentes en pacientes con un solo trastorno y con pruebas neuropsicológicas poco sensibles. De manera reciente, se ha propuesto que la duración corta de sueño (< 6 h) puede estar asociada al hiperalertamiento fisiológico y representar un fenotipo más severo del insomnio. Por lo que la duración objetiva del sueño puede ser el factor que vincule el TDM con el insomnio y las alteraciones cognoscitivas.

**Hipótesis:** Los pacientes con TDM e insomnio que presenten una duración corta del sueño (< 6 h) tendrán una disminución en el funcionamiento cognoscitivo comparados con la duración normal del sueño ( $\geq 6$  h). **Objetivo:** Comparar las funciones cognoscitivas entre pacientes con duración objetiva corta del sueño y duración normal que presentan TDM e insomnio. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico, se incluyeron pacientes de nuevo ingreso a la clínica del sueño del INPRFM con diagnóstico de TDM e insomnio, sin abuso de sustancias ni tratamiento farmacológico, sin presencia de ronquido o sospecha de alguna otra alteración del sueño. Fueron evaluados con una batería de pruebas neuropsicológicas estandarizada y sensible, pruebas clínicas para determinar la severidad del insomnio, del TDM y descartar alguna otra alteración del sueño, los cuales fueron clasificados de acuerdo a su tiempo total de sueño en durmientes cortos (< 6 h) y durmientes normales ( $\geq 6$  h) por polisomnografía. **Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes, 12 mujeres con edad de  $36.9 \pm 13.2$  años. A excepción de los años de estudio acumulados, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de duración corta y normal de sueño en las variables sociodemográficas. Las diferencias en las funciones cognoscitivas entre durmientes cortos y normales sugieren una disminución en la memoria episódica, memoria de trabajo, atención selectiva y planeación en pacientes con duración corta de sueño. **Conclusión:** Las diferencias entre los grupos sugieren que la duración objetiva de sueño tiene un impacto en el funcionamiento cognoscitivo y puede ser el vínculo entre el TDM con insomnio y las alteraciones cognoscitivas.

### Calidad de sueño en pacientes pos-COVID del Nuevo Hospital General ISSSTE «Dra. Matilde Petra Montoya Lafragua»

CM Colin-Cano,<sup>\*,‡</sup>  
 IA Fernández-Navarrete,<sup>\*</sup>  
 B Pérez-Garduño,<sup>\*</sup> LI Ledo-Cutiérrez,<sup>‡</sup>  
 M Contreras-Granillo,<sup>\*</sup>  
 FR Peña-Velázquez,<sup>\*</sup> M Canales-Jaime,<sup>\*</sup>  
 LE Mendoza-Abarca,<sup>\*</sup>  
 D Rodríguez-Pérez,<sup>\*</sup>  
 JM Hernández-Salas<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Nuevo Hospital General ISSSTE «Dra. Matilde Montoya Lafragua»; <sup>‡</sup>Centro de Atención Multidisciplinario y Análisis de Sueño (CAMAS).

**Introducción:** Los trastornos del dormir están presentes en gran parte de la población, tales como el insomnio, apnea del sueño, entre otros, los cuales se han visto modificados a causa del COVID-19, reportándose varias secuelas en su calidad de sueño después de la enfermedad, insomnio recurrente, desfase del sueño o fatiga extrema. **Hipótesis:** Existe una mala calidad de sueño en pacientes pos-COVID. **Objetivo:** Describir la calidad de sueño en pacientes pos-COVID. **Material y métodos:** Estudio trasversal, descriptivo. Se realizó una encuesta a 73 voluntarios que tuvieran prueba positiva de COVID-19 en el Nuevo Hospital General ISSSTE «Dra. Matilde Montoya Lafragua» para conocer la calidad del sueño y los tipos de afectaciones de la misma mediante el índice de calidad de sueño en computadora, tableta o celular, en la plataforma de cuestionarios Google, el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS 21. **Resultados:** Cincuenta y cuatro

punto siete por ciento de los infectados requirieron hospitalización, edad media de 49 años. El 50.7% calificó su calidad de sueño con 7 a 8 de 10 puntos y 20% de 5-6; 89.3% reportó sensación de cansancio diurno, 77.3% sintió la necesidad de dormir durante el día, 68% reportó ronquido, 57.3% malestar general por haber dormido mal, 38.7% de la población se desvela de uno a dos días por semana y 36% despierta por lo menos una vez en la noche. **Conclusiones:** El síntoma más frecuente fue la sensación de cansancio diurno en 89.3% de la población a pesar de darle buena calificación a su dormir y no presentar otros síntomas que afecten el sueño.

### Efecto del tratamiento con presión positiva en pacientes con síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño comórbido con insomnio

AD Santana-Vargas,<sup>\*,‡</sup> CA Toledo-Triana,<sup>\*</sup>  
 G Millán-Rosas,<sup>\*</sup> R Santana-Miranda<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM;  
<sup>‡</sup>HGM, «Eduardo Liceaga».

**Introducción:** El insomnio y el síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) son las dos patologías más frecuentes de los trastornos del sueño, donde de 29 a 67% de los pacientes con insomnio tienen un índice de apnea hipopnea (IAH) > 5. Además del insomnio se pueden presentar otras comorbilidades como depresión y ansiedad que a su vez pueden influir en la adherencia al tratamiento con presión positiva (CPAP) para el SAHOS, adicionalmente el efecto del CPAP sobre estas comorbilidades ha sido poco estudiado. **Hipótesis:** La depresión

y el insomnio en pacientes con SAHOS pueden interactuar con la adherencia al CPAP y mejorar con el tratamiento en un período de seis meses. **Objetivo:** Evaluar la interacción entre el insomnio, la depresión, la calidad del sueño y la somnolencia en pacientes con SAHOS, insomnio y depresión con tratamiento con CPAP por seis meses. **Material y métodos:** Estudio longitudinal prospectivo, se incluyeron pacientes con SAHOS, comórbidos con insomnio y depresión en la Clínica de Trastornos del Sueño de la UNAM, se les aplicó al inicio del tratamiento con CPAP, al mes y seis meses las escalas: 1. Atenas de Insomnio, 2. Hamilton de depresión, 3. Somnolencia de Epworth y 4. Índice de calidad de sueño de Pittsburgh. Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas con el tiempo como factor intragrupos y apego al tratamiento como factor entre grupos, con un nivel de significancia alfa < 0.05. **Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes con media de edad 46.2 ± 8.9 años, 77.3% fueron hombres. El insomnio presentó interacción con la adherencia al CPAP (p = 0.047). Se observó efecto estadísticamente significativo del tiempo de tratamiento con CPAP para el insomnio (Atenas 13.1 ± 3.2 versus 3.95 ± 3.2, p < 0.001), depresión (Hamilton 15.6 ± 6.4 versus 9.72 ± 3.8, p = 0.002), somnolencia (Epworth 14.5 ± 4.8 versus 5.0 ± 4.7, p < 0.001) y calidad de sueño (Pittsburg 13.0 ± 3.4 versus 6.77 ± 4.4, p < 0.001). **Conclusiones:** El insomnio en pacientes comórbidos con SAHOS no es independiente al tratamiento con CPAP en función de la adherencia al tratamiento. El insomnio, la depresión, la calidad de sueño y la somnolencia mejoran con el tratamiento con el tiempo, pero de forma independiente a la adherencia.



**¿Es correcto el término «neumomediastino espontáneo»?**

**The term «spontaneous pneumomediastinum» is correct?**

Sebastián Campbell-Quintero,\*  
Santiago Campbell-Quintero,\*  
Santiago Campbell-Silva\*

\*Clínica Mediláser Florencia, Caquetá, Colombia.

**Citar como:** Campbell-Quintero S, Campbell-Quintero S, Campbell-Silva S. ¿Es correcto el término «neumomediastino espontáneo»? *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 319-320. <https://dx.doi.org/10.35366/103460>

A propósito del excelente artículo publicado por los médicos: Bolívar-Rodríguez MA, Martínez-Nava JC, Pamanes-Lozano A, Cázarez-Aguilar MA, Quiroga-Arias VE, Bolívar-Corona A. *Barotrauma y ventilación mecánica en pacientes críticos COVID-19.* *Neumol Cir Torax.* 2021, queremos expresar nuestras opiniones sobre el neumomediastino llamado espontáneo.

Debido a la actual pandemia de COVID-19 los casos de neumomediastino ocasionados por el SARS-CoV-2 se han incrementado<sup>1</sup> y notamos que a esta circunstancia la llaman «neumomediastino espontáneo». Según nuestra apreciación este neumomediastino, como muchos otros, no son espontáneos, sino secundarios.

Esta antigua definición de «neumomediastino espontáneo» sigue vigente: *se refiere a la presencia de aire en el mediastino en sujetos sanos sin un factor causal evidente como una operación, aire después de una perforación viscosa, presencia de infección o trauma.*<sup>2</sup> Históricamente, el neumomediastino se ha dividido en dos grupos: espontáneo, cuando no existe una causa desencadenante y secundario, cuando existe un evento traumático que lo desencadena, pero la literatura médica actual llama «espontáneo» al grupo que tiene mayor causa desencadenante. Esto crea confusión y ocasiona dificultad

conceptual. Creemos que la clasificación debe evolucionar hacia una mayor exactitud.<sup>3</sup>

Preferimos una clasificación que tenga en cuenta no sólo la etiología del neumomediastino, sino que ayude a proporcionar un diagnóstico correcto y sea útil en guiar las estrategias de manejo selectivo para una mejor atención, y además, sea sencilla de recordar y sirva para la enseñanza. Consideramos que es necesario un consenso.

El neumomediastino verdaderamente «espontáneo» (primario) no puede tener ningún factor causal predisponente o precipitante según su definición, contrario al secundario. El neumomediastino primario es un evento raro y del que hay muy poca información en la literatura médica<sup>4-6</sup> (Figura 1).

El tratamiento del neumomediastino depende de su causa. El tratamiento del verdadero neumomediastino primario es el mismo que para el secundario, excepto que para este último tipo deben excluirse los casos ocasionados por cualquier factor precipitante traumático (iatrogénico o no iatrogénico). Con excepción del subgrupo traumático, los demás tienen buen pronóstico y generalmente son procesos autolimitados y benignos.

**CONCLUSIONES**

1. La verdadera definición y la clasificación del neumomediastino no están acorde con lo publicado. La definición está mal utilizada.
2. Debe omitirse el término «neumomediastino espontáneo» y llamarse «neumomediastino primario».
3. El neumomediastino primario es el neumomediastino que ocurre sin ningún factor causal evidente (predisponente o precipitante), debe surgir de manera «espontánea».
4. El neumomediastino secundario es el neumomediastino que ocurre cuando existe un factor causal evidente (predisponente o precipitante o ambos).
5. El neumomediastino primario bajo estas condiciones es una afección sumamente rara.
6. El neumomediastino secundario es la afección que con más frecuencia se informa.
7. Los factores predisponentes o precipitantes pueden actuar solos o en conjunto, no son excluyentes.
8. El tratamiento del neumomediastino es igual para ambos tipos de neumomediastino.

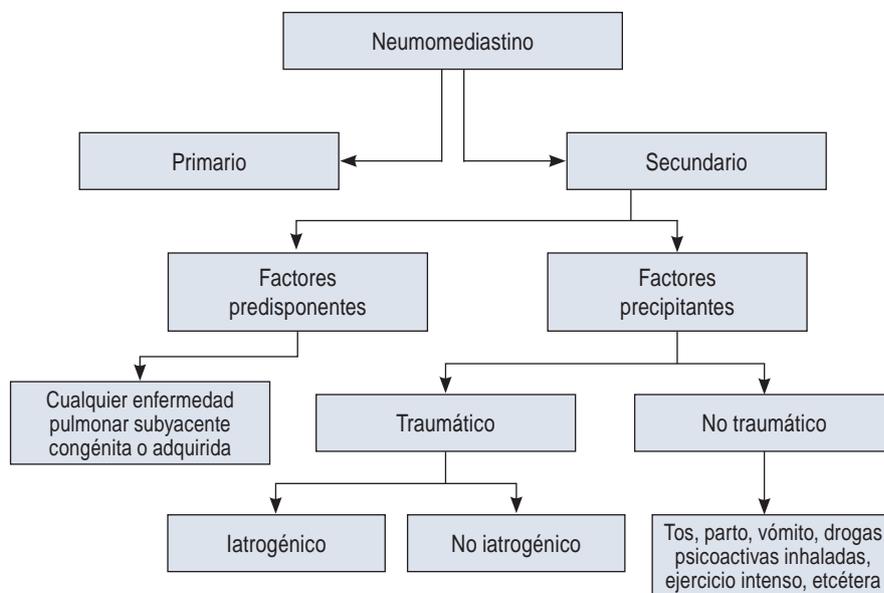


Figura 1: Una propuesta de clasificación del neumomediastino.

mediastino, excepto para el subgrupo traumático.

### REFERENCIAS

1. Datos accedidos el 07/05/2020 en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=pneumomediastinum+covid+19>
2. Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, *et al.* Pneumomediastinum. *J Thorac Dis.* 2015;7:S44-S49. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.11.
3. Campbell-Silva S. Neumomediastino en pacientes con COVID-19. *Global Journal of Medical Research*, [S.l.], dec. 2020. ISSN 2249-4618. doi: <https://doi.org/10.34257/GJMRFVOL20IS12PG7>.
4. Kira K, Inokuchi R, Maehara H, Tagami S. Spontaneous pneumomediastinum. *BMJ Case Rep.* 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-213550.
5. Novakov IV. Idiopathic pneumomediastinum – case report and review of the literature. *Trakia J Sci.* 2019;17(3):269-272. doi: 10.15547/tjs.2019.03.015.
6. Wahab A, Chaudhary S, Smith SJ. A rare case of spontaneous pneumomediastinum in a healthy young man. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A5491.

*Correspondencia:*

**MD, FACP, Santiago Campbell-Silva,**  
**Correo electrónico:**

[santiago.campbell@gmail.com](mailto:santiago.campbell@gmail.com)



## COVID-19: nueva escala para medir su relación estrecha con la ansiedad

### COVID-19: new scale to measure its close relationship with anxiety

Sakura Basaldua-Cabezudo,\*  
José Córdova-Tello,\*  
Andrea Cadillo-Poma\*

\*Universidad Privada San Juan Bautista,  
Ica-Perú.

**Citar como:** Basaldua-Cabezudo S, Córdova-Tello J, Cadillo-Poma A. COVID-19: nueva escala para medir su relación estrecha con la ansiedad. *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 321. <https://dx.doi.org/10.35366/103461>

Sr. Editor:

Hemos leído con atención el artículo *Ansiedad en familiares de pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*.<sup>1</sup> El autor resalta la importancia de evaluar y cuantificar los síntomas de ansiedad en los familiares de pacientes con COVID-19 hospitalizados. Consideramos que es un tema de suma importancia, por lo que debería tener mayor énfasis durante este período de COVID-19 con la finalidad de evaluar las repercusiones en la salud mental.

A principios de 2020, la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) comenzó a extenderse por toda China. Este rápido aumento de confirmaciones de casos y muertes ha ocasionado problemas como estrés, ansiedad y depresión tanto en el personal médico como en la población general.<sup>2</sup> Este incremento de los casos confirmados y los decesos se extendió por todo el mundo, en el que Latinoamérica no fue excluida, además dichos problemas llegaron a convertirse en focos importantes de la pandemia.

En esta situación insólita es difícil predecir con exactitud y por tanto, poder estimar las consecuencias psicológicas y emocionales del COVID-19. Las investigaciones que llegan de China, primer país afectado, apuntan a que el miedo a lo desconocido y la incertidumbre pueden llegar a evolu-

cionar a enfermedades mentales como los trastornos de estrés, ansiedad, depresión, somatización y conductas como aumento de consumo de alcohol y tabaco.<sup>3</sup>

El estudio *Escala de ansiedad por coronavirus: un nuevo instrumento para medir síntomas de ansiedad asociados al COVID-19* nos plantea una nueva manera de medir los síntomas de ansiedad asociados específicamente a la pandemia de COVID-19, la cual consiste en una serie de cinco preguntas donde los participantes pueden obtener puntajes desde 0 = nada y 4 = todos los días dentro del período de las últimas dos semanas.<sup>4</sup>

Siendo el ítem 1 el que nos va ayudar a examinar si el paciente ha presentado mareos al momento de exponerse a información de COVID-19. Considerando de esta manera los mareos como uno de los síntomas característicos de un ataque de pánico y de un trastorno de ansiedad generalizada.

El ítem 2 nos ayuda a valorar si el paciente presenta alteraciones de sueño provocadas por una exposición a la información con relación al COVID-19, siendo éste un síntoma que puede ser causa o consecuencia de los trastornos de ansiedad.

Por otro lado, el ítem 3 examina los síntomas de inmovilidad tónica (como la incapacidad para moverse o gesticular algún sonido), síntoma presente en una respuesta fisiológica defensiva en función de una cercanía al peligro o miedo. La pérdida de apetito es evaluada por el ítem 4, que es muy característica en la depresión o en los ataques de pánico, siendo también una respuesta que tiene el organismo al miedo o pánico.

Por último, el ítem 5 evalúa la presencia de náuseas o problemas estomacales que tienen relación con la exposición a información de COVID-19, síntomas también relacionados como una respuesta al miedo o pánico.<sup>4</sup>

El estudio dio como resultado que esta escala de ansiedad por coronavirus (CAS, por sus siglas en inglés) no sólo nos ayuda a diferenciar entre personas que presentan o no ansiedad disfuncional, sino también nos demostró que existe una asociación al diagnóstico positivo de COVID-19, a un consumo excesivo de alcohol o drogas, a una desesperanza extrema y además, al pensamiento suicida.<sup>4</sup>

Los instrumentos de evaluación tradicionales como el *Patient Health Ques-*

*tionnaire (PHQ-9) o Generalized Anxiety Disorder (GAD-7)* podrían generar diagnósticos insuficientes o excesivos al no estar dirigidos a la identificación de síntomas relevantes y específicos de los problemas de salud mental asociados al COVID-19.<sup>5</sup> Por esta razón se diseñó el instrumento EAC, que permite identificar problemas de salud mental relacionados con el COVID-19.

## CONCLUSIÓN

La preocupación por infectarse y las medidas de confinamiento que nos hemos visto obligados a acatar por la pandemia de COVID-19, han generado en la población un incremento de ansiedad, depresión y miedo causando repercusiones en la salud mental. Por esta razón, la escala de ansiedad por coronavirus (EAC) presenta óptimas propiedades psicométricas para la investigación de los síntomas de ansiedad en relación al COVID-19 en la población en general.

## REFERENCIAS

1. Ruiz-Aguilar CA, Urdapilleta-Herrera EDC, Lara-Rivas G. Ansiedad en familiares de pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Neumol Cir Torax.* 2021;80(2):100-104.
2. Liu S, Yang L, Zhang C, Xiang YT, Liu Z, Hu S, et al. Servicios de salud mental en línea en China durante el brote de COVID-19. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(4):e17.
3. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, Kurosawa M, Benedek DM. Respuestas públicas al nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en Japón: consecuencias para la salud mental y poblaciones objetivo. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(4):281-282.
4. González-Rivera JA, Rosario-Rodríguez A, Cruz-Santos A, González-Rivera JA, Rosario-Rodríguez A, Cruz-Santos A. Escala de ansiedad por coronavirus: un nuevo instrumento para medir síntomas de ansiedad asociados al COVID-19. *Interacciones.* 2020;6(3):e163.
5. Caycho-Rodríguez T, Barboza-Palomino M, Ventura-León J, Carbajal-León C, Noé-Grijalva M, Gallegos M, et al. Traducción al español y validación de una medida breve de ansiedad por la COVID-19 en estudiantes de ciencias de la salud. *Ansiedad y Estrés.* 2020;26(2-3):174-180.

### Correspondencia:

Andrea Yuliett Cadillo Poma

Universidad Privada San Juan Bautista, Ica, Perú.

### Correo electrónico:

andrea.cadillo@upsjb.edu.pe



## Respuesta

### Reply

Carlos Antonio Ruiz-Aguilar,\*  
Ericka del Carmen Urdapilleta-Herrera,†  
Gabriela Lara-Rivas‡

\*Universidad La Salle Laguna, Gómez Palacio, Durango, México; †Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

**Citar como:** Ruiz-Aguilar CA, Urdapilleta-Herrera EC, Lara-Rivas G. Respuesta. COVID-19: nueva escala para medir su relación estrecha con la ansiedad. *Neumol Cir Torax.* 2021; 80 (4): 322. <https://dx.doi.org/10.35366/103462>

Ciertamente los comentarios realizados por Sakura Basaldua-Cabezudo,<sup>1</sup> José Córdova-Tello,<sup>1</sup> Andrea Cadillo-Poma<sup>1</sup> son

de gran utilidad y podrán ser considerados para futuras investigaciones al respecto, no sin antes valorar la pertinencia de validar y estandarizar en población mexicana el instrumento mencionado «escala de ansiedad por coronavirus: un nuevo instrumento para medir síntomas de ansiedad asociados al COVID-19».<sup>1</sup>

Sin embargo, es importante resaltar que el instrumento utilizado en nuestro estudio *Ansiedad en familiares de pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* fue seleccionado a partir del análisis de su utilidad y del sustento científico en la literatura disponible, ya que se debe recordar que los síntomas identificados por él están basados en los criterios diagnósticos para trastorno por ansiedad generalizada.<sup>2</sup> Por otro lado, la disponibilidad actual de un instrumento específico para medir los efectos psicoló-

gicos asociados a la pandemia, tal como la Escala de Ansiedad por Coronavirus (CAS, por sus siglas en inglés) obliga a los profesionales de la salud mental a validarlo y estandarizarlo en la población que se desee evaluar.

### REFERENCIAS

1. González-Rivera JA, Rosario-Rodríguez A, Cruz-Santos A. Escala de ansiedad por coronavirus: un nuevo instrumento para medir síntomas de ansiedad asociados al COVID-19. *Interacciones.* 2020;6(3):1-7.
2. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.

*Correspondencia:*

**Dra. Eryka del Carmen Urdapilleta-Herrera**

**Correo electrónico:** [erykau@yahoo.com.mx](mailto:erykau@yahoo.com.mx)



## Instrucciones para los autores

La revista **Neumología y Cirugía de Tórax** publica textos en español o en inglés de estudios, informes y trabajos relacionados con la neumología, cirugía de tórax y otras áreas de interés en el conocimiento relacionado con la neumología. Los manuscritos se evalúan mediante un sistema de arbitraje por pares para su publicación en forma de artículos originales, artículos de revisión, comunicaciones breves, informes de casos clínicos y quirúrgicos, ensayos, novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial de la Revista.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: [www.medigraphic.com/requisitos](http://www.medigraphic.com/requisitos). La versión oficial más reciente puede ser consultada en: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema y no se admitirán los manuscritos presentados de manera inadecuada o incompleta. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: aceptado, aceptado con modificaciones, no aceptado.

Los artículos deberán enviarse a la revista **Neumología y Cirugía de Tórax**, a través del editor en línea disponible en <http://nct.medigraphic.com>

En este sitio, el autor podrá informarse sobre el estado de su manuscrito en las fases del proceso: recepción, evaluación y dictamen.

**I. Artículo original:** puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control.)

- b) **Resumen estructurado:** debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
  - c) **Introducción:** describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
  - d) **Material y métodos:** parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental.)
  - e) **Resultados:** en esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
  - f) **Discusión:** con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
  - g) **Bibliografía:** deberá seguir las especificaciones descritas más adelante (ver lista de verificación).
  - h) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.
- II. Caso clínico o quirúrgico** (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):
- a) **Título:** debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
  - b) **Resumen:** con palabras clave y abstract con *keywords*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
  - c) **Introducción:** se trata la enfermedad o causa atribuible.
  - d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
  - e) **Discusión:** se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.

f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

### III. Artículo de revisión y ensayos:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** en español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Bibliografía:** reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 6 máximo.

IV. **Comunicaciones breves:** informes originales cuyo propósito sea dar a conocer una observación relevante y

de aplicación inmediata a la neumología o la cirugía de tórax. Deberá seguir el formato de los artículos originales y su extensión no será mayor de cuatro páginas.

V. **Novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor:** estas secciones son para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.

VI. **Artículo de historia:** al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en [www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-lista\\_verf.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-lista_verf.pdf) (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.







# 80

## CONGRESO SMNyCT

21-25 Junio 2022



**CINTERMEX**  
Monterrey, N.L. México  
[www.congresoneumologia2022.mx](http://www.congresoneumologia2022.mx)