



# NCT

## Neumología y Cirugía de Tórax

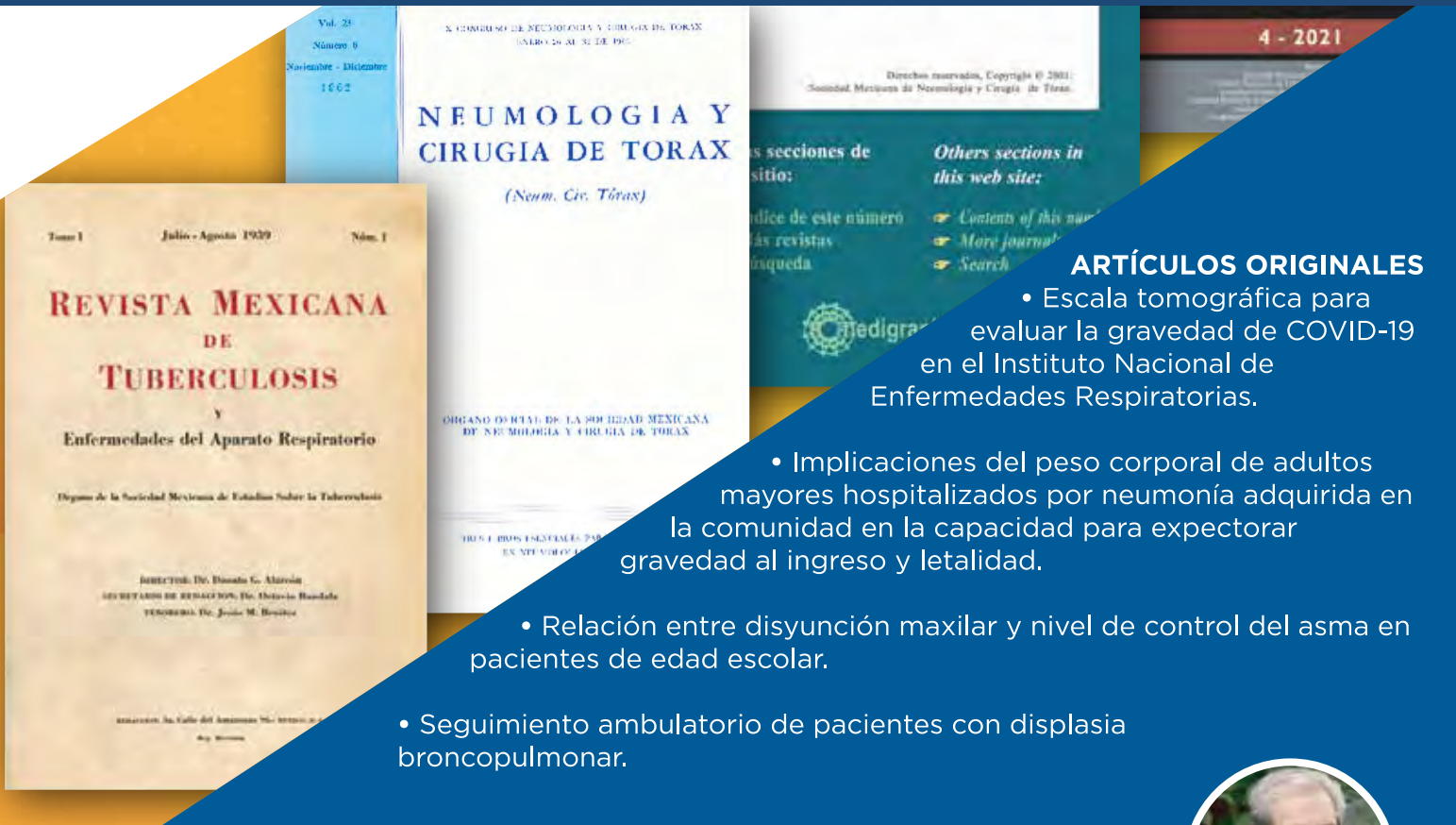
# NCT

Neumología y Cirugía de Tórax

VOL. 81 NO. 1 ENERO-MARZO, 2022

Vol. 81 No. 1 Enero-Marzo 2022

## NCT nueva generación



### ARTÍCULOS ORIGINALES

- Escala tomográfica para evaluar la gravedad de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Implicaciones del peso corporal de adultos mayores hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad en la capacidad para expectorar gravedad al ingreso y letalidad.
- Relación entre disyunción maxilar y nivel de control del asma en pacientes de edad escolar.
- Seguimiento ambulatorio de pacientes con displasia broncopulmonar.

### MUNDO RESPIRATORIO

Homenaje al Dr. Jaime Villalba Caloca.  
A un año de su partida.





# NCT

## Neumología y Cirugía de Tórax

### 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**  
Justino Regalado Pineda,  
**Director Médico**

### 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)

**Imagen de la portada:** Cronología de portadas  
de NCT.

**Diseño de portada:**  
Diana Beatriz Campos Puebla.

### 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 revierte a sus autores.

Certificados de licitud de título y contenido Nos. 6331 y 5011, respectivamente. Arte, diseño, composición tipográfica, preprints, impresión y distribución por Graphimed, S.A. de C.V. Tels: 55 8589-8527 al 31. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com

### 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  
Mauricio Salcedo Vargas  
Christian Sánchez Castrillo  
Julio Sandoval Zárate  
Moisés Selman Lama  
Avelina Sotres Vega  
Saraí del Carmen Toral Freyre  
Claudia Vargas Domínguez  
Enrique Gerardo Villarreal Castellanos  
Joaquín A. Zúñiga Ramos

### 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/>

## CONTENIDO

Vol. 81 - Núm. 1 / Enero-Marzo 2022

### EDITORIAL

NCT nueva generación .....	4
Juan Carlos Vázquez-García	

### TRABAJOS ORIGINALES

Escala tomográfica para evaluar la gravedad de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.....	6
Fortunato Juárez-Hernández, Marina Patricia García-Benítez, Juan Pablo Farías-Contreras, Randall Rojas-Varela, Alda Marcela Hurtado-Duarte, Roberto Sotelo-Robledo, Lya Edith Pensado-Piedra, Aloisia Paloma Hernández-Morales, Julio César Gómez-Penagos, Ana Karen Barocio-Ramírez, María Luisa Vázquez-Villegas	
Implicaciones del peso corporal de adultos mayores hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad en la capacidad para expectorar, gravedad al ingreso y letalidad.....	13
Luis Alberto Corona-Martínez, Iris González-Morales, María Caridad Fragoso-Marchante	
Relación entre disyunción maxilar y nivel de control del asma en pacientes de edad escolar .....	19
Gilberto Sáenz-Guerrero, Rosaura Pacheco-Santiesteban, Mario Soto-Ramos, Humberto Alejandro Monreal-Romero, Guillermo Martínez-Mata	
Seguimiento ambulatorio de pacientes con displasia broncopulmonar.....	26
Lourdes María del Carmen Jamaica-Balderas, Waldo Moisés Fonseca-Larios, Fabián Romero-Mena, Arelis Barragán-González	

### TRABAJOS DE REVISIÓN

Factores psicológicos asociados a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una revisión narrativa .....	35
Andrea Hernández-Pérez, Inés Vargas-Núñez, Rogelio Pérez-Padilla, Alejandra Ramírez-Venegas	
Los ácidos grasos poliinsaturados y sus derivados regulan infecciones respiratorias.....	41
Andy Ruiz, Aida Susana Romero-García, Raúl Mancilla-Jiménez, Esmeralda Juárez	

### CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS

COVID-19 de curso prolongado asociado con estado de inmunosupresión. Respuesta al tratamiento con remdesivir .....	52
Carlos López-Elizondo	
Coinfección por citomegalovirus y COVID-19: caso clínico .....	57
Ibzan Jahzeel Salvador-Ibarra, Nancy Verónica Alva-Arroyo, Alejandro Pizaña-Dávila, Berenice López-González	
Síndrome de hiper-IgE y úlcera eosinofílica en mucosa oral.....	61
Ilan Vinitzky-Brener, Carlos Alberto Carrasco-Rueda, Mariana Ángeles-Gálvez, Alejandro Alejandre-García	

### MUNDO RESPIRATORIO

Homenaje al Dr. Jaime Villalba Caloca. A un año de su partida .....	65
José Luis Sandoval-Gutiérrez	

### CARTAS AL EDITOR

Importancia de una vía aérea superior permeable, previo al uso de cánula nasal de alto flujo en pacientes obesos con COVID-19.....	66
Esteban Vergara-de la Rosa, Olenka Alcas, José Galvez-Olortegui	
Respuesta .....	68
Carla Paola Sánchez-Ríos, Oscar Gabriel Jiménez-Cabrera, Omar Barreto-Rodríguez, Norma Angélica Téllez-Navarrete	

## CONTENTS

Vol. 81 - No. 1 / January-March 2022

### EDITORIAL

NCT new generation .....	4
Juan Carlos Vázquez-García	

### ORIGINAL RESEARCH

Tomographic scale for the assessment of COVID-19 severity at the National Respiratory Diseases Institute .....	6
Fortunato Juárez-Hernández, Marina Patricia García-Benítez, Juan Pablo Farías-Contreras, Randall Rojas-Varela, Alda Marcela Hurtado-Duarte, Roberto Sotelo-Robledo, Lya Edith Pensado-Piedra, Aloisia Paloma Hernández-Morales, Julio César Gómez-Penagos, Ana Karen Barocio-Ramírez, María Luisa Vázquez-Villegas	
Implications of the body weight of older adults hospitalized for community-acquired pneumonia in the capacity to expectorate, severity on admission and lethality .....	13
Luis Alberto Corona-Martínez, Iris González-Morales, María Caridad Fragoso-Marchante	
Relationship between maxillary disjunction and level of asthma control in school-aged patients .....	19
Gilberto Sáenz-Guerrero, Rosaura Pacheco-Santiesteban, Mario Soto-Ramos, Humberto Alejandro Monreal-Romero, Guillermo Martínez-Mata	
Outpatient follow-up of patients with broncopulmonary dysplasia.....	26
Lourdes María del Carmen Jamaica-Balderas, Waldo Moisés Fonseca-Larios, Fabián Romero-Mena, Arelis Barragán-González	

### REVIEW

Associated psychological factors to chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review .....	35
Andrea Hernández-Pérez, Inés Vargas-Núñez, Rogelio Pérez-Padilla, Alejandra Ramírez-Venegas	
Polysaturated fatty acids and their derivatives regulate respiratory infections .....	41
Andy Ruiz, Aida Susana Romero-García, Raúl Mancilla-Jiménez, Esmeralda Juárez	

### CLINICAL CASES OF INTEREST

COVID-19 with a prolonged course associated with a state of immunosuppression. Response to treatment with remdesivir.....	52
Carlos López-Elizondo	
Cytomegalovirus and COVID-19 co-infection: case report.....	57
Ibzan Jahzeel Salvador-Ibarra, Nancy Verónica Alva-Arroyo, Alejandro Pizaña-Dávila, Berenice López-González	
Hyper IgE syndrome and eosinophilic ulcer .....	61
Ilan Vinitzky-Brener, Carlos Alberto Carrasco-Rueda, Mariana Ángeles-Gálvez, Alejandro Alejandre-García	

### RESPIRATORY WORLD

Tribute to Dr. Jaime Villalba Caloca. At one year after his departure .....	65
José Luis Sandoval-Gutiérrez	

### LETTERS TO THE EDITOR

Importance of a patent upper airway, prior to the use of a high-flow nasal cannula in obese patients with COVID-19.....	66
Esteban Vergara-de la Rosa, Olenka Alcas, José Galvez-Olortegui	
Reply.....	68
Carla Paola Sánchez-Ríos, Oscar Gabriel Jiménez-Cabrera, Omar Barreto-Rodríguez, Norma Angélica Téllez-Navarrete	



## NCT nueva generación

### NCT new generation

Juan Carlos Vázquez-García\*

\* Editor en Jefe de Neumología y Cirugía de Tórax (NCT).

El 15 de marzo de 1939, en el Sanatorio de Enfermos de Tuberculosis de Huipulco, hoy Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), se fundó la Sociedad Mexicana de Estudios sobre la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio.<sup>1,2</sup> El jueves 04 de mayo de 1939, en el aula Miguel Jiménez de la antigua Escuela de Medicina, se realizó la segunda sesión científica de la nascente asociación; en esta sesión, el Dr. Donato G Alarcón, primer presidente de la Sociedad, pidió autorización para que se editara el primer número de una revista científica, órgano oficial de la Sociedad. En la sesión científica del 06 de julio del mismo año, el Dr. Alarcón presentó un presupuesto de \$500.00 para la impresión de 1,000 ejemplares de la revista, costo que debería ser cubierto con las cuotas de los socios de la Ciudad de México. En la sesión reglamentaria celebrada el 10 de agosto de 1939, el Dr. Alarcón informó que el Dr. Gustavo Baz, Rector de la Universidad Nacional Autónoma de México, autorizó la impresión de la revista en la imprenta de la Universidad con los costos cubiertos por la Sociedad. Finalmente, en la sesión del 05 de octubre de 1939, el Dr. Alarcón presenta oficialmente el primer número de la Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio. Este número cubría el período de julio a agosto de 1939, el mismo Dr. Alarcón funge como director de la revista y en su primer editorial escribe:<sup>3</sup>

*La creación de la Sociedad Mexicana de Estudios Sobre la Tuberculosis hizo que inmediatamente se impusiera la necesidad de una publicación nacional para*

*dar a conocer a nuestra clase los trabajos del grupo de especialistas mexicanos que se esfuerzan por colocar al país en uno de los primeros lugares en esta rama de la ciencia médica.*

Por aprobación de su Asamblea General, el 16 de agosto de 1962, durante la presidencia del Dr. José Ramírez Gama, nuestra asociación pasó a ser la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, A.C. (SMNyCT). Desde el primer número de ese año, la revista lleva el nombre de Neumología y Cirugía de Tórax. En el año 2010, bajo la presidencia del Dr. Andrés Palomar Lever, la dirección general del INER por el Dr. Rogelio Pérez Padilla y con aprobación previa de la Asamblea General de la Sociedad, se decidió fusionar la revista de Neumología y Cirugía de Tórax con la revista del INER, que se editaba desde julio de 1988. Desde el primer número del año 2010 (volumen 69), bajo la dirección editorial del Dr. Patricio Santillán Doherty, la revista se identifica solamente como NCT. Esta fusión estratégica permitió sumar fuerzas para un mayor respaldo financiero, administrativo, editorial y científico; a la par, se evitaba una competencia poco favorable entre ambas y dentro de la misma comunidad científica y profesional de nuestro país.

Después de casi 83 años de existencia y con este primer número del volumen 81, se inicia una nueva generación de NCT; persigue alcanzar su posicionamiento final en la comunidad científica nacional e internacional de la materia. Este proyecto incluye un sistema de trabajo editorial y científico más riguroso bajo estándares

#### Correspondencia:

**Juan Carlos Vázquez-García**

Editor en Jefe de Neumología y Cirugía de Tórax.

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

**Citar como:** Vázquez-García JC. NCT nueva generación. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (1): 4-5. <https://dx.doi.org/10.35366/105525>

**Tabla 1:** Editores de la revista Neumología y Cirugía de Tórax.

Período	Editores
1939-1945	Donato G. Alarcón
1945-1950	Alejandro Celis Salazar
1950-1951	Ismael Cosío Villegas
1951-1953	Aradio Lozano Rocha
1953-1957	Enrique Staines
1958	Manuel de la Lata
1959-1960	Guillermo Solórzano Gutiérrez
1961-1970	Miguel Schulz Contreras
1971-1972	Juan Del Río Huidobro
1973-1977	Andrés Ramos Rodríguez
1977-1978	Sotero Valdez Ochoa
1979-1981	Carlos Ibarra Pérez
1981-1983	Héctor M. Ponce de León
1983-1986	Emilio García Procel
1987-1991	Javier Castillo Nava
1992-1995	Rogelio Pérez Padilla
1995-1997	Mario H. Vargas Becerra
	Juan Urueta Robledo
1997-1999	Héctor M. Ponce de León (1997-1999)
	Francisco Navarro Reynoso (1997-2000)
2000-2002	Mario H. Vargas Becerra
2003-2005	Andrés Palomar Lever
2005-2007	Jaime Eduardo Morales Blanhir
2007-2009	José Javier Elizalde González
2009-2021	Patricio Santillán Doherty
2021-	Juan Carlos Vázquez García
<b>Editores de la Revista INER</b>	
1988-2003	Celso García Espinosa
2003-2004	Eugenia M. de Lizalde
2005-2008	Carlos Ibarra Pérez
2008-2009	Raúl H. Sansores M.
	Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro
	Mario Vargas Becerra

INER = Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

internacionales, así como una edición impresa y un sitio de Internet más modernos y amigables. Por primera vez, aparece una versión digital simultánea, completamente en idioma inglés; busca acercar a NCT y sus contenidos científicos, principalmente de la medicina respiratoria mexicana y de América Latina, a más lectores internacionales. Todo nuestro reconocimiento a nuestras especialidades médicas y a la solidez alcanzada por sus máximas instituciones: la SMNyCT y el INER, a las cuales representa como su órgano oficial. Asimismo, a todo su legado histórico producto del trabajo realizado por sus 28 editores (*Tabla 1*), sus equipos editoriales y, por supuesto, a todos los autores que a lo largo de más de ocho décadas nos han confiado y compartido sus aportes científicos.

A manera de expresar nuestros deseos para esta nueva generación de NCT, tal vez no existan mejores palabras como aquellas escritas por el Dr. Alarcón en el primer número de la revista:

*Al iniciar la publicación de esta revista, estamos llenos de optimismo. Esta revista tendrá éxito porque se necesita en el país, porque tiene el respaldo de un material publicable original grande y porque el ambiente médico es propicio para su aparición. Nuestros esfuerzos no se desarrollarán sobre un terreno estéril, sino sobre el fértil suelo ya abonado por el interés hacia los años de esfuerzo pasado.*

Enhorabuena a la medicina respiratoria mexicana, a la SMNyCT, al INER y en especial a su órgano oficial: NCT.

## REFERENCIAS

1. Pérez PJR. Nuestra historia. Neumol Cir Torax. 1993;52(3):38-45.
2. Vázquez GJC. La Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax: de un gran pasado a un mejor futuro. Neumol Cir Torax. 2017;76(2):68-77.
3. Editorial. Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. 1939;1:1-2



# Escala tomográfica para evaluar la gravedad de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

## Tomographic scale for the assessment of COVID-19 severity at the National Respiratory Diseases Institute

Fortunato Juárez-Hernández,<sup>\*,‡</sup> Marina Patricia García-Benítez,<sup>\*,§</sup> Juan Pablo Farías-Contreras,<sup>\*</sup> Randall Rojas-Varela,<sup>\*</sup> Alda Marcela Hurtado-Duarte,<sup>\*</sup> Roberto Sotelo-Robledo,<sup>\*</sup> Lya Edith Pensado-Piedra,<sup>\*</sup> Aloisia Paloma Hernández-Morales,<sup>\*</sup> Julio César Gómez-Penagos,<sup>\*</sup> Ana Karen Barocio-Ramírez,<sup>¶</sup> María Luisa Vázquez-Villegas<sup>¶,||</sup>

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México; †Unidad de Detección y Diagnóstico Clínica de Mama No. 1, Ciudad de México, Instituto Mexicano del Seguro Social, México; ‡Hospital General Regional No. 46, Jalisco, Instituto Mexicano del Seguro Social, México; §Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; Guadalajara, México; ¶Unidad de Medicina Familiar No. 4, Jalisco, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

**RESUMEN. Introducción:** La pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) provocó altas tasas de morbilidad y mortalidad. Es necesario el uso de métodos diagnósticos para la identificación o evolución de este padecimiento; la tomografía computarizada (TC) es una de las principales herramientas por imagen con sensibilidad de 96-99%. Diferentes estudios han elaborado escalas para evaluar la extensión y gravedad de la enfermedad pulmonar por COVID-19 con variabilidad en sus resultados. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de una escala tomográfica (ET) para determinar la gravedad de la afectación pulmonar en COVID-19. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico; se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 con TC inicial en la cual se aplicó la ET para evaluar la afectación pulmonar, identificar el patrón pulmonar y establecer el estadio. El análisis estadístico fue descriptivo y analítico, con cálculo de curva ROC. **Resultados:** 151 pacientes con edad media de 50 años. El patrón pulmonar predominante fue el «empedrado» (46%) identificado en fase de progresión; el área bajo la curva fue 0.831 (IC95%: 0.764-0.898) con punto de corte 16.5 para discriminar la afectación grave, con sensibilidad de 84% y especificidad de 74%. **Conclusión:** El uso de la ET en TC inicial mostró una sensibilidad aceptable para identificar la gravedad de la enfermedad.

**Palabras clave:** Gravedad, escala tomográfica, pulmón, COVID-19, enfermedad respiratoria.

**ABSTRACT. Introduction:** The pandemic of SARS-CoV-2 (COVID-19) has caused high rates of morbidity and mortality. The use of adequate diagnostic methods to identify the evolution of this disease is necessary; computerized tomography (CT) is one of the main tools by image, with sensitivity of 96-99%. Different studies have created scales to evaluate the extent and severity of lung disease from COVID-19, with a variability in the results. **Objective:** To evaluate the use of a tomographic scale (TS) to determine the severity of lung affection in COVID-19. **Material and methods:** Analytical cross-sectional study including patients with confirmed diagnosis of COVID-19 and initial CT. ATS was used to evaluate the lung affection, to identify pulmonary pattern and to establish the state of the disease. Statistical analysis consisted in descriptive and analytical statistics (ROC curve). **Results:** 151 patients, mean age 50 years. The predominant pulmonary pattern was «crazy paving» (46%), identified in the phase of progression. The area under the ROC curve was 0.831 (95% CI: 0.764-0.898), with a cut-off value of 16.5 to discriminate the severe from non-severe affection, with sensitivity 84% and specificity 74%. **Conclusion:** The use of TS in initial CT showed an acceptable sensitivity to identify the severity of the disease.

**Keywords:** Severity, tomographic scale, lung, COVID-19, respiratory disease.

## INTRODUCCIÓN

El virus SARS-COV-2 es responsable de la enfermedad COVID-19, causante de la pandemia actual y de una emergencia en la salud pública a nivel mundial; las manifestaciones clínicas de este padecimiento pueden progresar desde síntomas leves hasta síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>1-3</sup> Las altas tasas de morbilidad han ubicado a México como uno de los países con mayor afectación;<sup>4</sup> esto podría deberse a diferentes factores de riesgo<sup>5</sup> y comorbilidades (obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus) que afectan a nuestra población,<sup>6</sup> debido a que

### Correspondencia:

**Dra. María Luisa Vázquez-Villegas**

Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

**Correo electrónico:** ma\_luisavazquez@hotmail.com

Trabajo recibido: 11-XI-2021; aceptado: 25-IV-2022.

**Citar como:** Juárez-Hernández F, García-Benítez MP, Farías-Contreras JP, Rojas-Varela R, Hurtado-Duarte AM, Sotelo-Robledo R, et al. Escala tomográfica para evaluar la gravedad de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 6-12. <https://dx.doi.org/10.35366/105526>



tienen un papel importante en la progresión y evolución de la enfermedad por COVID-19.<sup>7-9</sup>

Entre los métodos diagnósticos empleados, la TC de tórax ha surgido como la principal herramienta diagnóstica, con una sensibilidad entre 96 y 99%.<sup>10-12</sup> Existe controversia sobre la utilidad de la TC como método estándar; los expertos señalan que es útil para evaluar la gravedad de la enfermedad.<sup>13-15</sup> Los patrones pulmonares tomográficos (PPT) típicos asociados con COVID-19 son: opacidades en vidrio deslustrado (VD), patrón de «empedrado» y consolidación, éstos se asocian con la progresión de la enfermedad;<sup>16</sup> estos PPT han sido también identificados en la población mexicana.<sup>17</sup> En la evolución de la enfermedad se ha descrito el patrón de neumonía organizada (NO),<sup>18</sup> caracterizado por la presencia de diferentes PPT como consolidación, VD, bronquiectasias, bronquioloectasias, nódulos, signo del halo, bandas parenquimatosas pulmonares y consolidación perilobulillar.<sup>19</sup>

Varios estudios han propuesto métodos semicuantitativos de estadificación como la creación de escalas para evaluar la extensión y gravedad del daño al tejido pulmonar. Las escalas propuestas por Chang, et al. evaluaron los cambios tomográficos en población recuperada del síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés), encontrando que las puntuaciones de la TC se correlacionaron con los parámetros clínicos y de laboratorio.<sup>20</sup> Asimismo, Yang, et al. desarrollaron una escala por TC para determinar la gravedad, evaluaron 20 segmentos pulmonares para identificar el estado del parénquima en COVID-19 grave, empleando la cantidad de afectación tomográfica como sustituto de la carga de enfermedad por COVID-19;<sup>21</sup> sin embargo, estas escalas requieren un dominio de la anatomía segmentaria pulmonar que en la práctica diaria son una limitante por la complejidad que representa, ya que necesitan mayor tiempo en el análisis e interpretación de los hallazgos, no compatible con la alta demanda de atención en el sistema de salud.

El objetivo del presente trabajo es desarrollar y evaluar una escala tomográfica para determinar la gravedad de COVID-19, que nos permita conocer el PPT predominante y etapa de evolución de la enfermedad; la propuesta de esta escala se caracteriza por una evaluación por lóbulos pulmonares, simplificando la interpretación del estudio de imagen.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo fue aprobado por Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), código de aprobación: C37-20. Estudio transversal realizado de marzo a junio de 2020; fueron seleccionados pacientes que acudieron al servicio de urgencias del INER con diagnóstico de COVID-19, > 18 años, de ambos sexos y con resultado

positivo confirmatorio con reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit). Los estudios de imagen fueron seleccionados de manera consecutiva durante el período señalado y sólo se incluyeron los pacientes que tuvieran una TC de tórax al ingreso o dentro de las primeras 24 horas posteriores a la hospitalización. La variable desenlace para realizar el punto de corte de la escala en el análisis estadístico (curva ROC) fue la presencia de enfermedad grave definida por la necesidad de intubación y/o la muerte.

## Técnica de imágenes

Se utilizó un tomógrafo multidetector marca SIEMENS (modelo SOMATON Sensations, 64 detectores); los estudios se realizaron con adquisición volumétrica en decúbito supino durante la inspiración máxima en ventana pulmonar y mediastínica. Todas las imágenes se reconstruyeron con algoritmo de alta resolución espacial y filtro pulmonar B70 con amplitud de ventana de -600/1200; para el mediastino, se aplicó filtro B30 con ancho de ventana de 50/350.

Las imágenes fueron cegadas en orden aleatorio y evaluadas de forma independiente por dos radiólogos torácicos con más de 17 años de experiencia, obteniendo una alfa

**Tabla 1:** Descripción de las características sociodemográficas, clínicas y tomográficas en pacientes con COVID-19. N = 151.

Variables	n (%)
Edad (años)	50 ± 14
Masculino	94 (62)
Duración de la enfermedad	9 ± 5
Porcentaje de saturación de oxígeno	77 ± 14
Presencia de comorbilidades	95 (63)
• Diabetes	42 (28)
• Hipertensión	34 (23)
• Obesidad	43 (29)
Puntaje en escala tomográfica	18 ± 6
Categoría	
• No grave (<16.5 puntos)	53 (35)
• Grave (≥ 16.5 puntos)	98 (65)
Patrón tomográfico	
• Vidrio despulido	64 (42)
• Patrón de «empedrado»	69 (46)
• Consolidación	18 (12)
Neumonía organizada	136 (90)
Intubación	84 (56)
Muerte	54 (36)

Variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias (%); variables cuantitativas fueron expresadas en medias ± desviación estándar (DE).

**Tabla 2:** Comparación de aspectos clínicos entre tres grupos acorde a los patrones tomográficos.

Variables	Patrones tomográficos			p
	Vidrio despulido	Patrón de «empedrado»	Consolidación	
	N = 64 n (%)	N = 69 n (%)	N = 18 n (%)	
Edad (años)	49 ± 14	52 ± 13	44 ± 17	0.061
Masculino	38 (60)	45 (65)	11 (61)	0.787
Duración de la enfermedad (días)	8 ± 5	9 ± 4	8 ± 4	0.531
Porcentaje de saturación de oxígeno	80 ± 12	76 ± 14	67 ± 17	<b>0.001</b>
Presencia de comorbilidades	39 (63)	44 (65)	12 (71)	0.842
Puntaje en escala tomográfica	15 ± 6	19 ± 4	20 ± 5	<b>&lt; 0.001</b>
Neumonía organizada	53 (39)	66 (48)	17 (13)	<b>0.038</b>
Intubación	26 (41)	44 (64)	14 (78)	<b>0.004</b>
Muerte	20 (31)	27 (39)	7 (39)	0.616

VARIABLES cualitativas fueron expresadas en frecuencias (%); variables cuantitativas fueron expresadas en medias ± desviación estándar (DE). Para la comparación de proporciones se utilizó prueba  $\chi^2$  y ANOVA para análisis de varianza.

de Cronbach de 0.912 en la evaluación interobservador. La decisión final se logró por consenso con adjudicación si hubo desacuerdos en la interpretación.

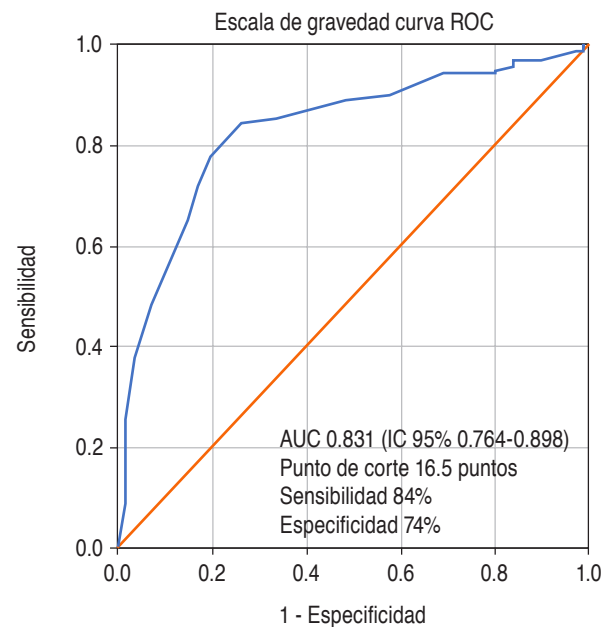
### Determinación de la puntuación de la escala tomográfica (ET)

Para evaluar la afectación pulmonar mediante la escala, se determinó el porcentaje de tejido afectado en cada lóbulo. Los PPT se definieron con base en lo establecido en el Glosario de la Sociedad Fleischner.<sup>22</sup>

### Descripción de la escala de gravedad

La ET propuesta es una adaptación de la escala desarrollada por Chang *et al.* para pacientes con SARS, en la cual se identifican hallazgos como VD, consolidación y atrapamiento aéreo y se correlacionan con parámetros clínicos y laboratorio.<sup>20</sup> La presente escala evaluó la extensión de los cambios estructurales en cada lóbulo, lo que resultó en una calificación de cero a cinco puntos para cada lóbulo. Según la puntuación, un valor de cero indica que no hay afectación, uno indica afectación de menos de 5% del lóbulo, dos indica > 5-25%, tres indica > 25-50%, cuatro indica > 50-75% y cinco indica > 75%. La suma total de las puntuaciones obtenidas para cada lóbulo varía de cero a 25 puntos. Las puntuaciones se dividen en dos grupos según el valor de corte obtenido con la curva ROC, donde un punto de corte de 16.5 puntos indica enfermedad grave.

Para la evaluación cualitativa de los PPT, los principales hallazgos en neumonía viral son VD (categoría A, etapa



**Figura 1:** Punto de corte de curva ROC en la escala tomográfica para evaluar su utilidad en discriminar entre pacientes graves y no graves por COVID-19.

inicial de afectación), patrón de «empedrado» (categoría B, etapa de progresión) y consolidación (categoría C, etapa avanzada).<sup>16,23</sup>

**Análisis estadístico.** Se realizó un análisis descriptivo así como prueba de  $\chi^2$  para diferencias entre proporciones, y prueba t de Student para comparaciones de medias. Se empleó ANOVA para las comparaciones entre PPT. Se elab-

boró análisis de curva ROC para determinar la utilidad de la escala entre pacientes con COVID-19 grave y no grave. Se realizó regresión logística para determinar variables asociadas con la puntuación de la escala. Se consideró como significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

### RESULTADOS

Se incluyeron 151 pacientes con neumonía por COVID-19. La *Tabla 1* describe las características sociodemográficas, clínicas y tomográficas; 62% fueron hombres, con una media de edad de 50 años y una duración media de la enfermedad de nueve días. La puntuación total obtenida en la ET fue de 18 puntos, por lo tanto, 65% tenía enfermedad grave y 35% enfermedad no grave. Los PPT observados fueron: 46% patrón de «empedrado», 42% VD y 12% consolidación; 90% tenía un patrón de NO. En total, 56% de los pacientes requirió intubación y 36% falleció.

**En datos no mostrados en tablas**, la comparación de las características clínicas entre pacientes con COVID-19 grave y no grave, los pacientes graves eran mayores (52 años frente a 45 años,  $p = 0.008$ ). La saturación de oxígeno fue significativamente menor en pacientes con enfermedad grave (71 frente a 87%,  $p < 0.001$ ), mismos pacientes que obtuvieron un puntaje mayor en la ET (21 puntos frente a

11 puntos,  $p < 0.001$ ). Por último, la presencia de NO fue mayor en pacientes graves (97 frente a 77%,  $p < 0.001$ ).

La *Tabla 2* compara las características clínicas entre los tres grupos estratificados por PPT. Los grupos tenían edad, duración de la enfermedad, distribución de comorbilidades y tasas de mortalidad similares. Los pacientes con consolidación tenían un porcentaje medio de saturación de oxígeno más bajo (67 frente a 76% en pacientes con el patrón de «empedrado» y 80% en aquellos con VD,  $p = 0.001$ ). La puntuación de la escala fue significativamente mayor en los pacientes con consolidación que en los pacientes con los otros patrones (media de 20 puntos frente a 19 puntos en los pacientes con el patrón de «empedrado» y 15 puntos en los pacientes con VD,  $p < 0.001$ ). La presencia de NO fue mayor en pacientes con patrón de «empedrado» comparado con los otros PPT ( $p = 0.038$ ). Hubo necesidad de intubación en pacientes con hallazgos de consolidación ( $p = 0.004$ ).

La *Figura 1* muestra los resultados del análisis para determinar el punto de corte en la escala tomográfica con base en la curva ROC para identificar la enfermedad grave de la no grave en pacientes con COVID-19. El área bajo la curva ROC fue 0.831 (IC de 95%: 0.764-0.898) para el valor de corte de 16.5 (sensibilidad, 84%; especificidad, 74%).

La *Tabla 3* muestra los resultados del análisis de regresión lineal que se realizó para determinar las variables clínicas

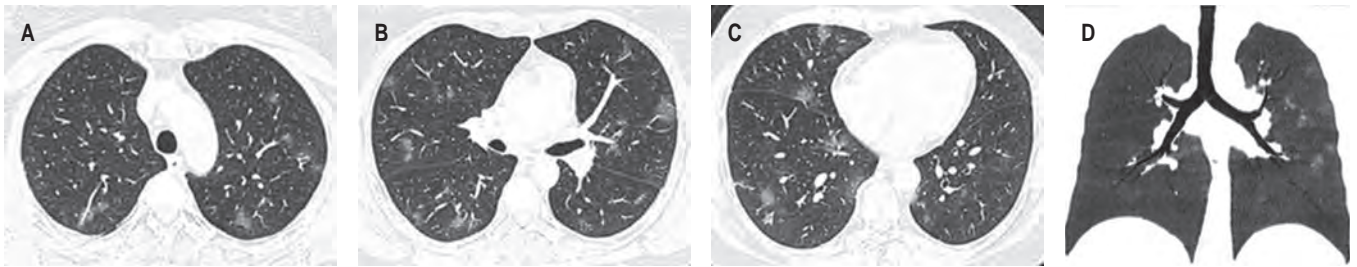
**Tabla 3:** Regresión lineal para evaluar la asociación de las variables clínicas con la escala tomográfica. N = 151.

Pacientes con COVID-19	Método: Enter		Método: Stepwise	
	$\beta$	p	$\beta$	p
Edad	0.01	0.651	-	-
Duración de la enfermedad	0.17	<b>0.027</b>	0.17	<b>0.027</b>
Porcentaje de saturación de oxígeno	-0.18	<b>&lt; 0.001</b>	-0.18	<b>&lt; 0.001</b>
Gravedad (intubación/muerte)	2.88	<b>0.001</b>	2.93	<b>0.001</b>

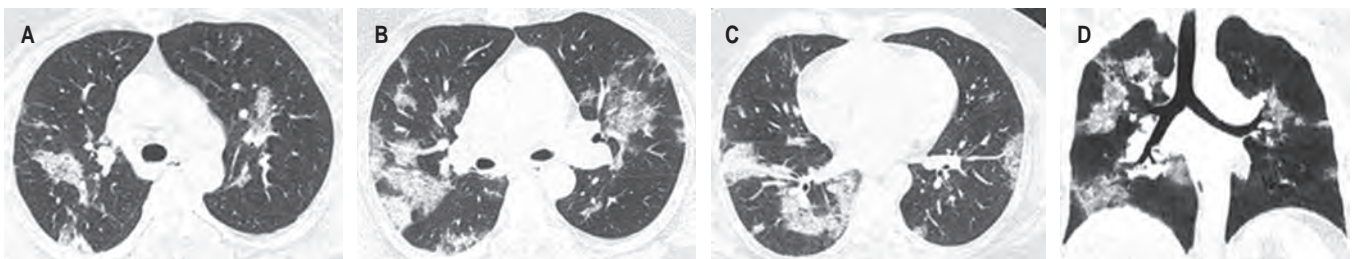
Variable dependiente: puntaje de la escala. Las covariables incluidas en este análisis fueron las variables cualitativas y cuantitativas con plausibilidad biológica que explican la gravedad.



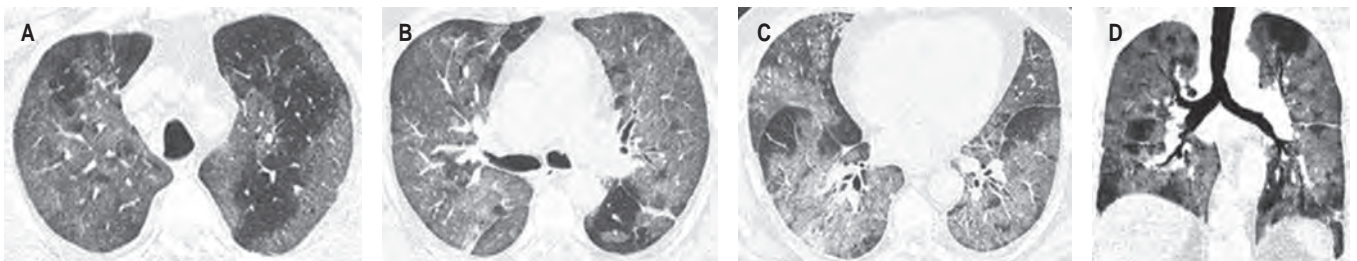
**Figura 2:** Imágenes de tomografía axial de tórax con ventana para parénquima pulmonar en tres pacientes distintos para demostrar los diferentes patrones. **A)** Patrón vidrio deslustrado, distribución difusa, bilateral con predominio subpleural. **B)** Patrón de «empedrado» predominantemente central-peribroncovascular. **C)** Patrón mixto, vidrio deslustrado en lóbulo medio y lingula asociado a un patrón de consolidación en lóbulos inferiores.



**Figura 3: A-C)** Imágenes de tomografía axial de tórax con ventana para parénquima pulmonar. **D)** Reconstrucción coronal MiniP. Vidrio deslustrado con distribución aleatoria en parches, puntuación de 5/25 puntos, categoría A, enfermedad no grave.



**Figura 4: A-C)** Imágenes de tomografía axial de tórax, con ventana para parénquima pulmonar. **D)** Reconstrucción coronal MiniP. Patrón de «empedrado» predominante con áreas focales de consolidación con distribución subpleural y peribroncovascular, puntuación de 13/25 puntos, categoría B, enfermedad no grave.



**Figura 5: A-C)** Imágenes de tomografía axial de tórax con ventana de parénquima pulmonar. **D)** Reconstrucción coronal MiniP. Patrón predominante de vidrio deslustrado bilateral, difuso, con áreas de patrón de «empedrado» en segmentos posteriores e inferiores, puntuación de 24/25 puntos, categoría A, enfermedad grave.

asociadas con la enfermedad grave, según la puntuación de la escala; la selección de las variables se incluyó por plausibilidad biológica. Después de ajustar por edad, se observó que a mayor duración de la enfermedad ( $p = 0.02$ ) menor saturación de oxígeno ( $p < 0.001$ ) y necesidad de intubación o muerte ( $p < 0.001$ ); se obtendrá un resultado de mayor puntuación en la ET.

Los diferentes PPT identificados en el estudio: a) patrón VD, b) patrón de «empedrado», y c) patrón mixto se muestran en la [Figura 2](#). De acuerdo con la evaluación cualitativa del PPT predominante de la enfermedad se otorgó la categoría A (etapa inicial de afectación) identificando una puntuación promedio en la ET de 15 puntos, con 48% de enfermedad grave ([Figura 3](#)); la categoría B (etapa de progresión) mostró una puntuación promedio en la escala de

19 puntos, con una enfermedad grave en 77% ([Figura 4](#)); y la categoría C obtuvo una puntuación promedio de 20 puntos, con 78% de enfermedad grave (etapa avanzada). Sin embargo, encontramos mayor frecuencia de enfermedad grave de acuerdo al puntaje obtenido en la ET ([Figura 5](#)), independientemente de la etapa de evolución de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

El presente trabajo propone la adaptación de una ET semicuantitativa para la evaluación de la afectación pulmonar en pacientes con COVID-19. El análisis de la curva ROC, el área bajo la curva fue de 0.831 (IC de 95%: 0.764-0.898), con una sensibilidad de 84% y especificidad de 74%, uti-

lizando un punto de corte de 16.5, para la predicción de enfermedad grave.

Yang, *et al.* aplicaron una ET semicuantitativa para evaluar 20 segmentos, con una puntuación total entre cero y 40, con un punto de corte de 19.5, la escala podría identificar una enfermedad grave con una sensibilidad de 83.3% y especificidad de 94%.<sup>21</sup> En comparación con la escala utilizada en el presente estudio, la escala descrita anteriormente tuvo un punto de corte y un valor diagnóstico más alto; sin embargo, la reproducibilidad de la evaluación con una escala por segmentos pulmonares se reduce en el personal con menor experiencia en el área torácica.

Francone *et al.* en un estudio longitudinal evaluaron una ET en pacientes con COVID-19 a través de la valoración de la TC inicial, con el objetivo de predecir mortalidad al obtener una puntuación en la escala igual o mayor a 18 puntos. En este estudio no realizamos seguimiento de pacientes, pero se planteó un análisis de regresión para identificar variables clínicas que se asociaran como predictores de gravedad de la enfermedad grave con base en la puntuación de la ET propuesta.<sup>15</sup>

Pan *et al.* identificaron los PPT y describieron la etapa de evaluación de la enfermedad.<sup>16</sup> En este estudio, el patrón de «empedrado» fue el más común correspondiente a la etapa de progresión de la enfermedad, atribuible a la fecha de adquisición de la tomografía, la cual en promedio se realizó el noveno día de inicio de los síntomas. Además, se observó que los individuos con consolidación tenían puntajes de severidad inicial más altos y menor saturación de oxígeno ( $p = 0.01$ ), dato que concuerda con lo reportado en el estudio de Pan *et al.*<sup>16</sup> y Sabri *et al.*<sup>24</sup> en el cual identificaron que la mayor gravedad de la enfermedad se observa con el patrón de consolidación. De acuerdo con los PPT identificados en el presente estudio se evidencia un patrón similar a los descritos en pacientes con SARS y MERS.<sup>23,25</sup>

La tasa de mortalidad identificada fue similar entre pacientes con patrón de «empedrado» y aquellos con consolidación; se ha observado mayor riesgo de mortalidad en pacientes con comorbilidades, descrito inicialmente en China; esta asociación no fue significativa en nuestro estudio.<sup>26</sup> La tasa de mortalidad en nuestro estudio fue 36%, similar a la informada por Yuan M. *et al.* 37%;<sup>9</sup> sin embargo, estos autores relacionaron la edad avanzada y las enfermedades subyacentes (hipertensión, diabetes y enfermedades cardíacas), con la presencia de este evento; a pesar del alto porcentaje de pacientes con comorbilidades en nuestra población, este hallazgo no fue significativo ( $p > 0.05$ ).

## CONCLUSIÓN

La aplicación de la ET en la TC inicial como una prueba diagnóstica demostró una buena sensibilidad para identificar la gravedad de la enfermedad en la población atendida

en el instituto; es útil para conocer el PPT predominante y la etapa de evolución de la enfermedad, por lo tanto, se propone implementar el uso de esta escala en la evaluación de TC inicial de los pacientes con COVID-19.

Dentro de las limitaciones de la presente investigación se incluye la falta de seguimiento, que no permite aplicar la escala a otras TC realizadas en diferentes estadios de la enfermedad; por lo tanto, es necesario llevar estudios longitudinales para evaluar la efectividad de la escala y su contribución en la toma de decisiones clínicas.

## Agradecimientos

Al personal del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias *Ismael Cosío Villegas* por su apoyo en la elaboración de este proyecto, por su ingente esfuerzo y la resiliencia que mostró durante la pandemia por COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, *et al.* and Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
2. WHO. Novel coronavirus – China. Feb 11, 2020. [Accessed July 19, 2020] Available in: [https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2)
3. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. 27 de abril de 2020. Declaraciones. Available in: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Accessed July 19, 2020.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard. [Updated Jul 28, 2021. Accessed Jul 28, 2021] Available in: <https://who.sprinklr.com/region/amro/country/mx>.
5. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, *et al.* Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis.* 2020;94:81-87. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.040>
6. INEGI-INSP (2019). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Ensanut-Informe de resultados. INEGI. Accessed July 19, 2020.
7. Huang L, Han R, Ai T, Yu P, Kang H, Tao Q, *et al.* Serial quantitative chest CT assessment of COVID-19: Deep-Learning approach. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(2):e200075. Available in: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200075>
8. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, *et al.* Well-aerated lung on admitting chest CT to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2020;296(2):E86-E96. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201433>
9. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230548. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>
10. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan Ch, Chen Ch, Lv W, *et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>

11. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(6):1280-1286. Available in: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
12. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.14238>
13. Xu B, Xing Y, Peng J, Zheng Z, Tang W, Sun Y, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur Radiol.* 2020;30(10):5720-5727. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06934-2>
14. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. Haramati. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2020;296(1):172-180. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201365>
15. Francone M, Lafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol.* 2020;30(12):6808-6817. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07033-y>
16. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-721. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
17. Juárez-Hernández F, García-Benítez MP, Hurtado-Duarte AM, Rojas-Varela R, Farías-Contreras JP, Pensado Piedra LE, et al. Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. *Neumol Cir Torax.* 2020;79(2):71-77. Available in: <https://dx.doi.org/10.35366/94630>
18. Wang Y, Jin C, Wu CC, Zhao H, Liang T, Liu Z, et al. Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PLoS One.* 2020;15(11):e0240347. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240347>
19. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette C-H, Padovani B. Organizing pneumonia: What is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(9):771-777. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.004>
20. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, Galvin JR, Liu HM, Hsiao CH, et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: Evaluation with thin-section CT. *Radiology.* 2005;236(3):1067-1075. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.2363040958>
21. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT severity score: An imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(2):e200047. Available in: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>
22. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
23. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology.* 2011;260(1):18-39. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.11092149>
24. Sabri A, Davarpanah AH, Mahdavi A, Abrishami A, Khazaei M, Heydari S, et al. Novel coronavirus disease 2019: predicting prognosis with a computed tomography-based disease severity score and clinical laboratory data. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(7-8):629-634. Available in: <https://doi.org/10.20452/pamw.15422>
25. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT features of viral pneumonia. *Radiographics.* 2018;38(3):719-739. Available in: <https://doi.org/10.1148/rg.2018170048>
26. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. Available in: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

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



# Implicaciones del peso corporal de adultos mayores hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad en la capacidad para expectorar, gravedad al ingreso y letalidad

## Implications of the body weight of older adults hospitalized for community-acquired pneumonia in the capacity to expectorate, severity on admission and lethality

Luis Alberto Corona-Martínez,\* Iris González-Morales,\* María Caridad Frago-Marchante\*

\* Hospital Universitario «Dr. Gustavo Aldereguía Lima», Cienfuegos, Cuba.

**RESUMEN. Introducción:** Una de las enfermedades cuyo curso puede alterarse como consecuencia del estado nutricional del paciente es la neumonía adquirida en la comunidad. **Objetivo:** Evaluar las implicaciones de diferentes estados del peso corporal de pacientes hospitalizados por neumonía en la capacidad para expectorar, en el estado de gravedad al momento del ingreso y en la letalidad por la enfermedad, teniendo en cuenta la edad de los pacientes. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo que incluyó 967 pacientes hospitalizados por neumonía entre abril de 2016 y diciembre de 2019, en quienes se evaluó el peso mediante el índice de masa corporal. Para evaluar la asociación del peso corporal con la capacidad para expectorar, el estado de gravedad y la letalidad se realizó análisis bivalente y multivariado (regresión logística); como estadístico fue utilizada la razón de productos cruzados (*odds ratio*) y su intervalo de confianza de 95%. **Resultados:** Se observó una asociación significativa entre el exceso de peso y la edad por debajo de 60 años (OR 1.3 [1.02;1.8]), y más evidente entre el bajo peso y los adultos mayores (OR 2.3 [1.4;3.7]). El bajo peso estuvo significativamente asociado a la incapacidad para expectorar (OR 1.5 [1.1;2.1]), al estado de gravedad al momento del ingreso (OR 2.1 [1.5;3]) y al fallecimiento del paciente (OR 2 [1.4;2.8]), específicamente en los adultos mayores. **Conclusiones:** El bajo peso corporal en los adultos mayores con neumonía condiciona incapacidad para expectorar, estado de gravedad al momento del ingreso y mayor riesgo de muerte, por lo que afecta adversamente el pronóstico.

**Palabras clave:** Neumonía adquirida en la comunidad, gravedad, malnutrición, adulto mayor.

**ABSTRACT. Introduction:** One of the diseases whose course can be altered as a consequence of the nutritional status of the patient is community-acquired pneumonia. **Objective:** To determine the implications of different states of the body weight of patients hospitalized for pneumonia in the capacity to expectorate, in the state of severity at the time of admission and in the lethality due to the disease, taking into account the age of the patients. **Material and methods:** Descriptive study, with 967 patients hospitalized for community-acquired pneumonia between April 2016 and December 2019, whose body mass index was calculated. Bivariate and multivariate analysis (logistic regression) was performed; The ratio of crossed products (*odds ratio*) and its 95% confidence interval were used as the statistician. **Results:** A slightly significant association was observed between being overweight and age under 60 years (OR 1.3 [1.02;1.8]), and more evident between underweight and older adults (OR 2.3 [1.4,3.7]). Low weight was significantly associated with the inability to expectorate (OR 1.5 [1.1;2.1]), the state of severity at the time of admission (OR 2.1 [1.5;3]) and death of the patient (OR 2 [1.4,2.8]), specifically in older adults. **Conclusions:** Low body weight in older adults with pneumonia determines the inability to expectorate, a state of severity at the time of admission and a higher risk of death, which is why it constitutes an adverse prognostic factor.

**Keywords:** Community-acquired pneumonia, severity, malnutrition, older adult.

### Correspondencia:

Dr. Luis Alberto Corona-Martínez

Cienfuegos, provincia de Cienfuegos, Cuba.

Correo electrónico: luis.corona@gal.sld.cu

Recibido: 11-XI-2021; aceptado: 25-III-2022.

**Citar como:** Corona-Martínez LA, González-Morales I, Frago-Marchante MC. Implicaciones del peso corporal de adultos mayores hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad en la capacidad para expectorar, gravedad al ingreso y letalidad. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 13-18. <https://dx.doi.org/10.35366/105527>

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre el estado nutricional y el aumento de la morbimortalidad en los adultos mayores ha determinado que se preste una mayor atención a los aspectos relacionados con la malnutrición en esta población. En este sentido, aunque se reconoce que en ciertas poblaciones de la llamada «tercera y cuarta edad» el sobrepeso y la obesidad no constituyen una rareza,<sup>1,2</sup> se considera a la desnutrición como un problema de gran prevalencia en dicha etapa de la vida, la cual puede influir en la calidad de vida de la persona y en el pronóstico de diversos procesos patológicos.<sup>3-7</sup>

Uno de esos procesos cuyo curso puede alterarse como consecuencia del estado nutricional es precisamente la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Calificada por Sir William Osler, irónicamente, como «la amiga del hombre viejo» por su elevada frecuencia después de los 60 años, la NAC constituye en la actualidad un importante problema de salud pública dada su reconocida asociación con el fallecimiento.<sup>8-13</sup> En nuestro país específicamente, las infecciones del aparato respiratorio han constituido la cuarta causa de muerte durante los últimos años, siendo la primera entre las causas de naturaleza infecciosa.<sup>14</sup>

En el Hospital «Dr. Gustavo Aldereguía Lima» de Cienfuegos, Cuba se han realizado estudios dirigidos a la identificación, en el contexto local, de factores asociados al fallecimiento de pacientes asistidos por NAC, lo cual incluye al estado nutricional en general, y al peso corporal en específico, pero sin resultados estadísticamente significativos al respecto.<sup>15</sup> Adicionalmente, la práctica asistencial cotidiana de los autores ha permitido observar la afectación a la capacidad para expectorar que presentan los pacientes cuyo peso corporal está disminuido; afectación que a su vez interfiere en la adecuada evolución de estos enfermos.

El objetivo del estudio consistió en evaluar las implicaciones de diferentes estados del peso corporal de pacientes hospitalizados por NAC en la capacidad para expectorar, en el estado de gravedad al momento del ingreso y en la letalidad por la enfermedad, teniendo en cuenta en el análisis su edad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, con diseño descriptivo, que abarcó una población de 967 pacientes (221 entre 18 y 59 años y 746 adultos mayores) con diagnóstico coincidente ingreso-egreso de NAC, hospitalizados en la institución en el período comprendido entre abril de 2016 y diciembre de 2019. Los sujetos de la investigación representaron 87.5% del total de ingresos por NAC en el período de estudio (1,105 casos), constituyendo una muestra por conveniencia determinada por la calidad de la información presente en la historia clínica. El diagnóstico de neumonía y de su ori-

gen comunitario, ratificado por los autores, estuvo basado en los criterios clínicos, radiológicos y necrópsicos (en los fallecidos, de haberse realizado) establecidos.<sup>16-19</sup>

**Técnicas y procedimientos:** los autores revisaron los expedientes clínicos de cada paciente para obtener la información necesaria: edad, peso, talla, capacidad para expectorar, estado de gravedad al momento del ingreso y estado al egreso; en los casos que lo requirieron se hicieron precisiones directamente con el paciente o sus familiares.

La evaluación antropométrica se realizó mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, mediante la fórmula «peso (en kg) dividido entre la talla (en metros) al cuadrado».<sup>20-22</sup> Se consideró al paciente «normal o normopeso» cuando el IMC estuvo entre 18.5 y 24.9, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS);<sup>23</sup> por encima y por debajo de estos valores se consideró «exceso de peso» y «bajo peso», respectivamente. El bajo peso a su vez, específicamente para los adultos mayores, fue clasificado en ligero (IMC entre 17 y 18.4), moderado (IMC entre 16 y 16.9) y severo (IMC menos de 16).<sup>23</sup>

Se consideró al paciente con «capacidad para expectorar» cuando presentó expectoración durante cualquier momento evolutivo de la afección; la condición de «incapacidad para expectorar» se reservó para la ausencia de tos o la existencia de tos seca o húmeda pero no productiva. El estado de gravedad al ingreso se evaluó mediante los criterios del «instrumento para la estratificación del paciente con neumonía extrahospitalaria» (IENAC).

El IENAC se basa en la utilización por el médico asistente de información clínica complementada con información radiológica para enmarcar al enfermo en alguna de tres clases, según la severidad del proceso: neumonía ligera, moderada o grave.

Cada clase a su vez se subdivide en dos categorías (A o B), determinado por criterios específicos para cada clase. En los pacientes con neumonía ligera se utiliza como criterio la existencia o no de algún factor, de cualquier naturaleza, que limite o afecte la posibilidad de tratamiento ambulatorio. En los pacientes con neumonía moderada el criterio está relacionado con la existencia de alguna particularidad que aumente las probabilidades de que el paciente presente un curso desfavorable, aun sin estar grave al momento de su valoración inicial; en el caso de los pacientes con neumonía severa o grave, el criterio utilizado se relaciona con el análisis de las probabilidades de recuperación del enfermo.<sup>24-26</sup>

Los datos obtenidos fueron procesados en computadora mediante el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Se realizó análisis bivalente y multivariado, este último mediante técnicas de regresión logística; como estadígrafo, dado el carácter de estudio transversal, fue utilizado el Odds Ratio de Prevalencia (ORP) y su intervalo de confianza de



95%. Los resultados se presentan en texto, tablas y figuras, expresados en números y porcentajes.

**Consideraciones éticas:** dada las características del estudio no fue necesario realizar consideraciones bioéticas particulares. No obstante, se ha asegurado un uso estrictamente científico de los resultados obtenidos y juicios emanados. El estudio contó con la evaluación y aprobación del comité de ética de la institución.

## RESULTADOS

En la *Tabla 1* se presenta el comportamiento general de las variables estudiadas. La incapacidad para expectorar estuvo presente en casi la mitad de los casos, mientras que en casi un tercio se constató estado de gravedad al momento de la hospitalización; la letalidad de la serie fue de 27%. Las tres variables mencionadas fueron más frecuentes y estadísticamente significativas en los pacientes de 60 años o más (ORP de incapacidad para expectorar en adultos mayores versus adultos no mayores igual a 1.7 [1.2;2.3]; ORP de presencia de gravedad al ingreso en adultos mayores versus adultos no mayores igual a 1.8 [1.2;2.5]; ORP de fallecimiento en adultos mayores versus adultos no mayores igual a 8.8 [4.8;16.1]).

En cuanto al peso corporal, sólo 37% de los pacientes fueron evaluados como normales; el mayor número de pacientes presentaba exceso de peso (43%), mientras que 191 casos (20%) fueron clasificados como «bajo peso». En la distribución de los pacientes en las distintas categorías del IMC también fueron constatadas diferencias entre la población menor de 60 años y los adultos mayores. Aunque la frecuencia de pacientes con peso adecuado fue similar entre ambos subgrupos y que en ambos predominaron los enfermos con IMC por encima de lo normal, el exceso de peso fue significativamente más frecuente en los sujetos menores de 60 años (ORP de exceso de peso en menores

**Tabla 2:** Frecuencia de la incapacidad para expectorar, el estado de gravedad al ingreso y la letalidad según peso corporal.

	Incapacidad para expectorar (%)	Estado de gravedad al ingreso (%)	Letalidad (%)
Exceso de peso (N = 422)	45	28	22
Normo peso (N = 354)	48	29	27
Bajo peso (N = 191)	58	47	40

de 60 años vs adultos mayores igual a 1,3[1,02;1,8]), mientras que el bajo peso lo fue en los pacientes de 60 años o más (ORP de bajo peso en adultos mayores vs pacientes menores de 60 años igual a 2.3 [1.4;3.7]).

Para la población total del estudio (*Tabla 2*), tanto la incapacidad para expectorar como el estado de gravedad al momento del ingreso y el fallecimiento fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con bajo peso corporal (ORP de incapacidad para expectorar en sujetos con bajo peso corporal versus sujetos sin bajo peso corporal igual a 1.5 [1.1;2.1]; ORP de estado de gravedad al momento del ingreso en pacientes con bajo peso corporal versus pacientes sin bajo peso corporal igual a 2.1 [1.5;3]; ORP de fallecimiento en pacientes con bajo peso corporal versus pacientes sin bajo peso corporal igual a 2 [1.4;2.8]).

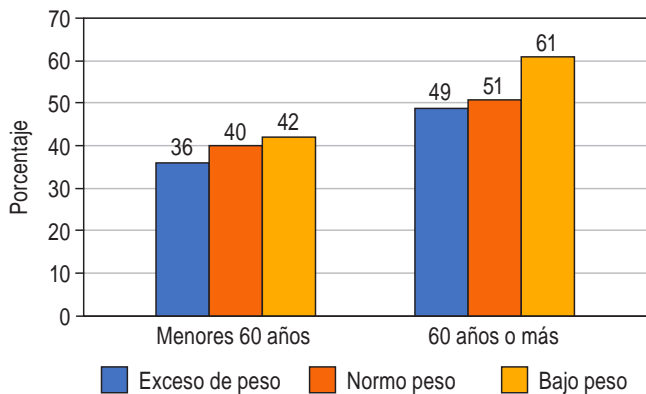
El comportamiento antes descrito para el total de sujetos mostró algunas diferencias dependiendo de la edad de los pacientes (*Figuras 1 a 3*). Por ejemplo, en los menores de 60 años no fueron observadas diferencias evidentes en cuanto a la frecuencia de incapacidad para expectorar, al estado de gravedad al momento del ingreso y a la letalidad, entre las distintas categorías del peso corporal.

En cambio, en la población de adultos mayores del estudio, la frecuencia de incapacidad para expectorar fue significativamente mayor en los casos con bajo peso corporal (ORP de incapacidad para expectorar en pacientes con bajo peso corporal versus sujetos sin bajo peso corporal igual a 1.5 [1.08;2.1]); también el estado de gravedad al momento del ingreso y la ocurrencia de fallecimiento fueron más frecuentes de forma significativa en los pacientes con bajo peso corporal (ORP de estado de gravedad al momento del ingreso en pacientes con bajo peso versus pacientes sin bajo peso igual a 2.2 [1.6;3.2]; ORP de fallecimiento en pacientes con bajo peso versus pacientes sin bajo peso igual a 1.7 [1.2;2.5]).

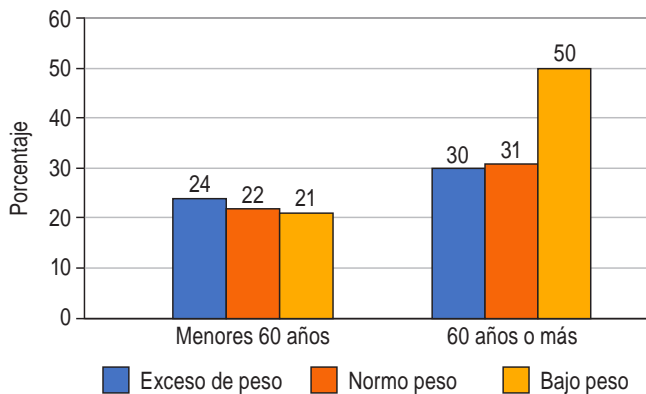
Adicionalmente, al particularizar en el subgrupo de adultos mayores con bajo peso, se comprobó un aumento progresivo (no estadísticamente significativo) de la letalidad en correspondencia con la disminución del peso corporal: 42% (de 146 pacientes) en los de la categoría «bajo peso ligero» y 60% (de 20 pacientes) en los «bajo peso moderado» (ORP de fallecimiento en pacientes con bajo peso

**Tabla 1:** Frecuencia de las variables estudiadas según grupos de edad.

	Menos de 60 años (N = 221) n (%)	60 años o más (N = 746) n (%)	Total (N = 967) n (%)
Sexo femenino	99 (45)	395 (53)	494 (51)
Incapacidad para expectorar	85 (38)	391 (52)	476 (49)
Gravedad al ingreso	50 (23)	260 (35)	310 (32)
Defunciones	12 (5)	251 (34)	263 (27)
Peso corporal			
• Exceso de peso	110 (50)	312 (42)	422 (43)
• Normo peso	86 (39)	268 (36)	354 (37)
• Bajo peso	25 (11)	166 (22)	191 (20)



**Figura 1:** Frecuencia en porcentaje de la incapacidad para expectorar según peso corporal y edad.



**Figura 2:** Frecuencia en porcentaje del estado de gravedad al ingreso según peso corporal y edad.

moderado versus sujetos con bajo peso ligero igual a 2 [0.8;5.4]). El único caso con «bajo peso severo» falleció.

En el análisis multivariado mediante regresión logística, la frecuencia de fallecimiento por NAC fue significativamente superior en todas las condiciones incorporadas al modelo evaluado (ORP de fallecimiento en pacientes de 60 años o más versus pacientes menores de 60 años igual a 8.4 [4.4;15.9]; ORP de fallecimiento en pacientes con estado de gravedad al ingreso versus pacientes sin estado de gravedad al ingreso igual a 2.9 [2.1;4]; ORP de fallecimiento en pacientes con incapacidad para expectorar versus pacientes sin incapacidad para expectorar igual a 1.4 [1.02;1.9]; ORP de fallecimiento en pacientes con estado de bajo peso corporal versus pacientes sin estado de bajo peso corporal igual a 1.4 [1.009;2]).

## DISCUSIÓN

El estudio realizado ha constatado una significativamente mayor frecuencia de incapacidad para expectorar, de gra-

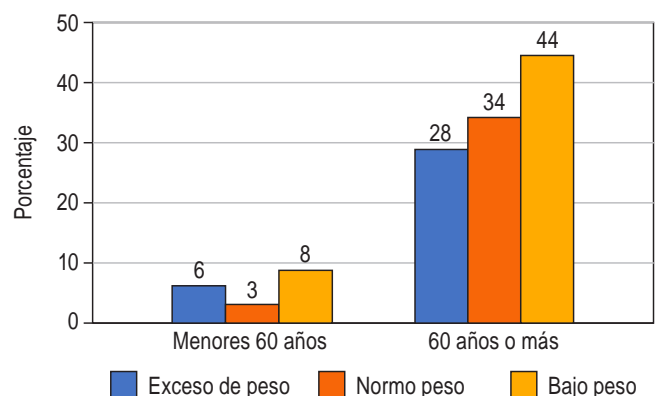
vedad al momento de la admisión hospitalaria y de defunciones en adultos mayores con NAC, en comparación con pacientes menores de 60 años. De igual manera, el estado de bajo peso corporal fue más frecuente (significativamente) en este mismo grupo de edad. En estos pacientes con NAC, los adultos mayores, las tres variables inicialmente mencionadas estuvieron significativamente asociadas al bajo peso corporal, situación que no ocurrió en los casos de menor edad. Por esta razón, el análisis de estos resultados se centra en los elementos teóricos e implicaciones de los hallazgos particularmente en la población de adultos mayores.

En el ser humano ocurren cambios anatomofisiológicos relacionados con la edad. Entre los cambios más visibles, se encuentra la disminución del contenido de grasa subcutánea, pero también ocurren disminución del agua corporal, de la masa muscular (fenómeno conocido como sarcopenia) y de la masa ósea.<sup>20,27</sup>

A estos cambios «fisiológicos» que afectan el peso corporal, se le suman la disminución en la ingestión de alimentos, la anorexia asociada a factores psicosociales, problemas masticatorios y de deglución, cambios fisiológicos en la función gastrointestinal, enfermedades crónicas oncológicas y no oncológicas, polifarmacia y depresión, entre otros, lo cual hace que los adultos mayores tengan mayor riesgo de padecer malnutrición.<sup>28-31</sup> Todos estos elementos son determinantes en la asociación identificada en este estudio entre los adultos mayores y la condición de bajo peso corporal.

Lamentablemente, y a pesar de las reconocidas situaciones que conllevan a la disminución del peso corporal en las personas de 60 años o más, la malnutrición por defecto en los adultos mayores constituye un proceso a menudo larvado y pasado por alto por parte del personal encargado de la atención a estos pacientes.

Los elementos analizados en este estudio están estrechamente relacionados entre sí. El bajo peso corporal, usualmente asociado a pérdida de la masa muscular y la consecuente disminución de la fuerza muscular, constituye



**Figura 3:** Letalidad en porcentaje según peso corporal y edad.

uno de los factores que limita la capacidad para lograr una tos útil para la expulsión de las secreciones resultantes del proceso inflamatorio del parénquima pulmonar. Este factor (el bajo peso) se añade a ciertos cambios en el tórax y aparato respiratorio del adulto mayor entre los cuales se encuentran la pérdida de las propiedades elásticas del tejido pulmonar, la rigidez torácica debido a la calcificación de los cartílagos costales y la cifosis, la debilidad de los músculos respiratorios y el reflejo de la tos menos efectivo.<sup>20</sup>

Adicionalmente, si el bajo peso obedece a malnutrición por defecto, entonces el riesgo de infección y de deficiente defensa ante esta (por deterioro de la función inmune celular) se suma a los elementos anteriores para condicionar no sólo mayor riesgo de neumonía, sino de pronóstico más desfavorable.<sup>20,32</sup> En este sentido, el estudio ha puesto de manifiesto la evolución tórpida precoz de los pacientes adultos mayores con bajo peso corporal, en quienes un elevado porcentaje ya mostraba signos de gravedad al momento del ingreso hospitalario. Es cierto que existe una diversidad de escalas de evaluación nutricional:

*Mini-Nutritional Assessment, Nutrition Screening Initiative, Nutrition Risk Assessment Scale, Valoración Global Subjetiva (VGS) y Malnutrition Universal Screening Tool.*<sup>21</sup> Pero dentro de la evaluación antropométrica como dimensión de la evaluación nutricional, y aunque no está desprovisto de controversia,<sup>20</sup> algunos autores consideran al IMC como el más importante de todos los parámetros antropométricos, pues es un buen marcador pronóstico en ancianos (mayor mortalidad con un IMC bajo). El rango deseable establecido por la OMS en mayores de 65 años es 24-30 kg/m<sup>2</sup>, porque los valores fuera de este rango aumentan la morbimortalidad. Según el estudio SENECA (*Survey in Europe on Nutrition and the Elderly*), por ejemplo, es el IMC de 27.1 (intervalo de confianza [IC] de 95% 24.1-29.3) el que confiere el menor riesgo de mortalidad. Por su parte, se ha descrito un exceso de mortalidad en una relación lineal inversa con el IMC, que empieza cuando este es menor de 23.5 en varones y de 22 en mujeres.<sup>21</sup> En esta investigación se constató el incremento de la letalidad en los pacientes con NAC en la medida en que disminuyó el peso corporal, dentro de la propia condición de «bajo peso».

Desafortunadamente, no abundan estudios recientes que analicen con especificidad las asociaciones aquí abordadas, aunque ya mencionamos una investigación previa de los autores donde el estado del peso corporal por debajo de la normalidad no se asoció a mayor mortalidad en pacientes con neumonía.<sup>15</sup> No obstante, dicho estudio no tuvo en cuenta en el análisis una distinción de los pacientes según la edad, por lo que el análisis se realizó a partir de los resultados del conjunto total de los sujetos.

## CONCLUSIONES

Se ha considerado, a manera de conclusión, que en la serie de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad estudiada, el estado de bajo peso corporal no sólo fue más frecuentemente observado en los adultos mayores que en los de menor edad, sino también que en los primeros, a diferencia de en los segundos, también condicionó a incapacidad para expectorar, al estado de gravedad al momento del ingreso y a mayor riesgo de muerte, por lo que repercutió adversamente en el pronóstico en este subgrupo de enfermos.

Los autores reconocen como una limitación de la investigación las dificultades para la extrapolación de sus resultados a sujetos con NAC asistidos en el medio comunitario, quienes pudieran no estar reflejados en la caracterización realizada.

## Agradecimientos

Se agradece a los doctores Jorge Labrada González, Adán Villamizar Sánchez, Erardo Labrada Ortiz, Edwin Ojeda Rodríguez y Duniel Sánchez Medina su contribución en la recogida de la información en diferentes momentos de la investigación.

## REFERENCIAS

1. Mamani OY, Illanes VDE, Luizaga LJM. Factores sociodemográficos asociados a la malnutrición del Adulto Mayor en Cochabamba, Bolivia. *Gac Med Bol.* 2019;42(2):98-105.
2. Vera BDE. Factores asociados a sobrepeso y obesidad en adultos mayores que acuden al centro Católico Virgen de la Reconciliación en la comuna Nigeria situado en la Isla Trinitaria del cantón Guayaquil período mayo-agosto 2016. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/15240>
3. Contreras AL, Ángel M GV, Romaní DA, Tejada GS, Yeh M, Ortiz PJ, et al. Malnutrición del adulto mayor y factores asociados en el distrito de Masma Chicche, Junín, Perú. *Rev Med Hered.* 2013;24:186-191.
4. Ginnette RM, Giomar SE. Mortalidad por desnutrición en el adulto mayor, Colombia, 2014-2016. *Biomédica.* 2019;39:663-672. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4733>.
5. Rodríguez CFW, Quispe LMP, Oyola GAE, Consuelo CMCY, Portugal MMA, Lizarzaburu CEE, et al. Calidad de vida y su relación con la malnutrición en el adulto mayor de la provincia de Ica. *Rev Fac Med Hum.* 2018;18(4):74-83. doi: 10.25176/RFMH.v18.n4.1734.
6. Yeguez MFA, Sánchez JA. Estado nutricional, masa muscular, fuerza y riesgo cardiometabólico en adultos mayores no institucionalizados. *Salus.* 2019;23(2):8-17. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375967530003>
7. Mejía E. Prevalencia y factores asociados a malnutrición en adultos mayores que acuden al Hospital de Gualaceo. Período enero-agosto 2019 [Tesis de Pregrado]. Cuenca: Universidad Católica de Cuenca; 2019. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/8741>

8. Julián-Jiménez A, Adán Valero I, Beteta López A, Cano Martín LM, Fernández Rodríguez O, Rubio Díaz R, et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(2):186-202.
9. De Jong E, Van Oers JA, Beishuizen A. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:819-827.
10. Montero SG, Hernández RG, Vega CJC, Ramírez CM. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto mayor. *Rev CI EMed UCR*. 2017;7(2):11-20.
11. Espinosa J, Álvarez PA, Castro V, Cáceres MF, Soler Riera MC, Bril F. Central nervous system depressants and risk of hospitalization due to community-acquired pneumonia in very old patients. *Current Drug Safety*. 2020;15(2):131-136.
12. Leoni D, Rello J. Severe community-acquired pneumonia: optimal management. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(2):240-247.
13. Donoso NRF, Gómez MN, Rodríguez PA. Incidencia de la neumonía adquirida por habitantes de la parroquia Moraspungo, Cantón Pangua y posibles estrategias de prevención. *Revista Universidad y Sociedad*. 2021;13(S2):433-440.
14. Verano GNC, Rodríguez PA. Componentes de riesgo para neumonía adquirida en la comunidad en pacientes de la tercera edad en el Hospital "Alfredo Noboa Montenegro". *Revista Universidad y Sociedad*. 2021;13(S1):82-88.
15. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y estadísticas del Minsap; 2019. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
16. Corona ML, González MI, Fragoso MM, Cruz de los Santos H. Factores relacionados con la letalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizados. *Medisur*. 2021;19(1). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4500>
17. Tsilogianni Z, Grapatsas K, Vasileios L, Zarogoulidis P, Katsikogiannis N, Sarika E, et al. Community-acquired pneumonia: current data. *Ann Res Hosp*. 2017;1:25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/arh.2017.05.02>
18. Noya CME, Moya GNL. Parte VII. Enfermedades del sistema respiratorio. Capítulo 31. Neumopatías inflamatorias agudas no tuberculosas. Roca Goderich. Temas de Medicina Interna. Tomo I. Quinta edición. 5 ed. La Habana, CU: ECIMED, 2017. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/libros\\_texto/roca\\_temas\\_medicina\\_interna\\_tomo1\\_quintaedicion/cap31.pdf](http://bvs.sld.cu/libros_texto/roca_temas_medicina_interna_tomo1_quintaedicion/cap31.pdf)
19. Monedero Mira MJ, Sales MB, Domingo CG, Monedero Mira MJ, Saura BP, Mallen GR, Porcar LT. Tratamiento empírico de las infecciones del adulto. *FMC*. 2016;23:9-71. doi: 10.1016/j.fmc.2015.12.002.
20. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Archivos de Bronconeumología*. 2020;56:1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289620300405>
21. Romero CAJ. Asistencia clínica al adulto mayor. 2012. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/asistencia-clinica-al-adulto-mayor/>
22. León OM, Ariza ZG. Valoración nutricional en el anciano. Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 2016. En: Tratado de Medicina geriátrica. Disponible en: <http://www.clinicalkey.es/#%21/browse/book/3-s2.0-C20130139219>
23. Camina MMA, de Mateo Silleras B, Malafarina V, López MR, Nino MV, López TJA, et al. Valoración del estado nutricional en Geriátrica: declaración de consenso del Grupo de Nutrición de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(1):52-57. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X15001341>
24. Corona ML, González MI, Fragoso MMC. Intrahospitalary location and antimicrobial initial treatment in patients with acquired pneumonia in the community and their relationship with the frequency and quality of the stratification process. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*. 2021;8(2):1-15. Available in: <https://doi.org/10.32457/ijmss.v8i2.1423>
25. Corona MLA, González MI, Fragoso MMC. Letalidad por neumonía adquirida en la comunidad y su relación con el proceso de estratificación y con el cumplimiento de las sugerencias de ubicación intrahospitalaria y de tratamiento antimicrobiano inicial. *Eur J Health Research*. 2021;7(2):1-20. Disponible en: <https://revistas.uaautonoma.cl/index.php/ejhr/article/view/1478>. doi: 10.32457/ejhr.v7i2.1478
26. Corona MLA, González MI, Fragoso MMC. Evaluación del proceso de estratificación en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Cubana Med*. 2021;60(1):e1397. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232021000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000100010&lng=es)
27. Penny ME, Melgar CF. Geriátrica y Gerontología para el médico internista. 2012. Editorial La Hoguera. Disponible en: <http://up-rid2.up.ac.pa:8080/xmlui/handle/123456789/1546>
28. Varela LF. Nutrición en el adulto mayor. *Rev Med Hered*. 2013;24:183-185.
29. Mila R, Formiga F, Duran P, Abellano R. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española: una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(11):502-508.
30. Choque AV. Estado Nutricional y Riesgo de Desnutrición en Adultos Mayores atendidos en consultorio externo del policlinitorio de la Caja de Salud de la Banca Privada, Regional La Paz, durante los meses de julio-septiembre 2016 [Tesis de Especialidad]. La Paz, Bolivia: Universidad Mayor de San Andrés; 2017.
31. Tarqui MC, Álvarez DD, Espinoza OP, Gómez GG. Estado nutricional asociado a características sociodemográficas en el adulto mayor peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31:467-472. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342014000300009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000300009)
32. Galeano UDF. Valor predictivo de escalas de gravedad en neumonía adquirida de la comunidad. *Rev Virtual Soc Parag Med Int*. 2016;3(2):85-94. doi: 10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03(02)85-094.

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



# Relación entre disyunción maxilar y nivel de control del asma en pacientes de edad escolar

## Relationship between maxillary disjunction and level of asthma control in school-aged patients

Gilberto Sáenz-Guerrero,\* Rosaura Pacheco-Santiesteban,\* Mario Soto-Ramos,<sup>‡</sup> Humberto Alejandro Monreal-Romero,\* Guillermo Martínez-Mata\*

\*Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, México.

<sup>‡</sup>Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, Hospital Ángeles Chihuahua. México.

**RESUMEN. Introducción:** Las alteraciones dentofaciales en la edad pediátrica se encuentran asociadas de manera importante a trastornos respiratorios, principalmente al asma y la rinitis alérgica, y aunque no está claramente establecido el mecanismo por el cual impactan dichas patologías del desarrollo craneofacial, se sugiere que la obstrucción de la vía aérea superior dificulta la respiración nasal obligando al paciente a compensar dicha obstrucción por medio de una respiración bucal, siendo esta última el origen de la maloclusión. **Objetivo:** El presente estudio tuvo como objetivo determinar si el tratamiento de la maloclusión, específicamente la corrección de la compresión transversal del maxilar superior, influye positivamente en el control del asma evaluado por la prueba clínica de control del asma (*Asthma Control Test*), así como por espirometría ( $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ) en pruebas basales y respuesta a broncodilatador, además del tratamiento farmacológico. **Material y métodos:** El estudio se llevó a cabo en un grupo de 15 pacientes entre los siete y 12 años de edad con diagnóstico de asma y rinitis alérgica, los cuales se encontraban bajo tratamiento médico farmacológico por un tiempo mínimo de seis meses. **Resultados:** Se observó una correlación significativa entre la disyunción maxilar y el control clínico del asma y la rinitis alérgica, mejorando de manera importante la función pulmonar a partir del tercer mes del tratamiento de ortopedia dentomaxilar. **Conclusión:** El uso de disyuntores maxilares representa una alternativa para un adecuado manejo de desórdenes respiratorios, manipulando las condiciones en los procesos de generación haciendo el sistema propuesto más eficiente.

**Palabras clave:** Asma, rinitis, disyunción maxilar.

**ABSTRACT. Introduction:** Dentofacial disorders in children are associated significantly to respiratory disorders, particularly asthma and allergic rhinitis, and although not pinpointed the mechanism by which impact these pathologies craniofacial development, it is suggested that obstruction upper airway difficult nasal breathing forcing the patient to compensate such obstruction by mouth breathing, this condition being the origin of malocclusion. **Objective:** The present study was conducted to determine whether treatment of malocclusion, specifically the correction of transverse compression maxillary positively influences asthma control assessed by clinical evidence of asthma control (*Asthma Control Test*) and as spirometry ( $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ) at baseline and response tests bronchodilator addition of drug treatment. **Material and methods:** The study just took a group of 15 patients between seven and 12 years of age diagnosed with asthma and allergic rhinitis which were under pharmacological medical treatment for a minimum of six months. **Results:** Among the main results it was observed that there is a significant correlation between the maxillary disjunction and clinical asthma control and lung function in children with asthma and allergic rhinitis, mainly from the third month of orthopedic treatment. **Conclusion:** The use of maxillary circuit breakers, represents an alternative for an adequate management of respiratory disorders manipulating the conditions in the generation processes making the proposed system more efficient.

**Keywords:** Asthma, rhinitis, maxillary disjunction.

## INTRODUCCIÓN

Para poder comprender la estrecha relación que guarda la función respiratoria con el desarrollo del aparato estomatognático, debemos recordar que la función guarda una estrecha relación con el crecimiento y desarrollo, de tal forma que mediante la respiración nasal se estimulan múltiples terminaciones nerviosas que generan diversas respuestas como la amplitud del movimiento torácico, desarrollo tridimensional de las fosas nasales, ventilación y el tamaño de los senos maxilares, pero que además

### Correspondencia:

Dr. Humberto Alejandro Monreal-Romero

Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, México.

**Correo electrónico:** hmonreal@uach.mx

Recibido: 01-VII-2021; aceptado: 24-III-2022.

**Citar como:** Sáenz-Guerrero G, Pacheco-Santiesteban R, Soto-Ramos M, Monreal-Romero HA, Martínez-Mata G. Relación entre disyunción maxilar y nivel de control del asma en pacientes de edad escolar. *Neumol Cir Torax*. 2022; 81 (1): 19-25. <https://dx.doi.org/10.35366/105528>

inducen el crecimiento y remodelación de las estructuras orofaciales contiguas, así como el desarrollo transversal del maxilar y la dirección del crecimiento facial.<sup>1</sup> Algunos investigadores aseguran que la obstrucción nasal se asocia a la respiración bucal crónica, constituyendo el principal factor etiológico del desarrollo craneofacial anómalo, manifestándose clínicamente como un crecimiento facial vertical o síndrome de cara larga con sus subsecuentes deformidades dentomaxilares.<sup>2</sup> Dentro de las principales manifestaciones estomatológicas, se reportan paladares profundos y estrechos caracterizados por arcos en forma de «V» invertida y un aumento en la profundidad palatina, con una consecuente protrusión maxilar, desarrollando en la mayoría de los casos una maloclusión clase II subdivisión 2, también conocida como disgnatia distal, asociada a una retrusión mandibular.<sup>3,4</sup> Además se han encontrado obstrucciones mecánicas de origen congénito, como es el caso de la atresia de coanas, alteraciones en el anillo de Waldeyer y otras obstrucciones endonasales, así como alteraciones fisiológicas de las vías respiratorias, que de no resolverse a tiempo pueden originar deformidades dento-craneofaciales.<sup>4</sup> La prevalencia de problemas asmáticos ha ido en aumento durante los últimos años, incrementándose de 3.2 a 25%, siendo considerada como la enfermedad respiratoria crónica más frecuente.<sup>5</sup> En México, el asma afecta de 5 a 8% de la población, con variaciones entre las diferentes regiones del país.<sup>6</sup> Es así como los estados de Colima, Tabasco, Chihuahua, Yucatán y Ciudad de México son los que tienen cifras más elevadas de incidencia de asma bronquial.<sup>7,8</sup> Se han realizado múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos, los cuales han demostrado la asociación entre rinitis alérgica y asma, 90% de los pacientes diagnosticados con asma presentan rinitis alérgica,<sup>9</sup> por lo que es la enfermedad crónica más frecuente<sup>10</sup> ocupando el primer lugar dentro de las enfermedades alérgicas de la infancia.<sup>11</sup> Se define clínicamente como un trastorno sintomático de la nariz inducido por una inflamación mediada por inmunoglobulina E (IgE) de las membranas que la recubren después de la exposición a un alérgeno.<sup>10</sup> El asma y la rinitis alérgica son enfermedades respiratorias crónicas que obstruyen las vías aéreas altas,<sup>12</sup> induciendo a un modo alternativo de respiración y contribuyendo a que se realice por la boca,<sup>7,9</sup> lo cual ocasiona desórdenes en el desarrollo orofacial, siendo la maloclusión dental la manifestación más frecuente y de mayor interés para el estomatólogo pediatra.<sup>13</sup> El desarrollo del macizo craneofacial y específicamente los componentes del aparato estomatognático pueden verse alterados ante la presencia de una obstrucción nasorrespiratoria, ya que si está comprometida la respiración nasal, es compensada llevándose a cabo una respiración oral,<sup>14</sup> lo que origina un desequilibrio entre los labios, músculos buccinadores y la lengua, ejerciendo una fuerza anómala sobre las caras

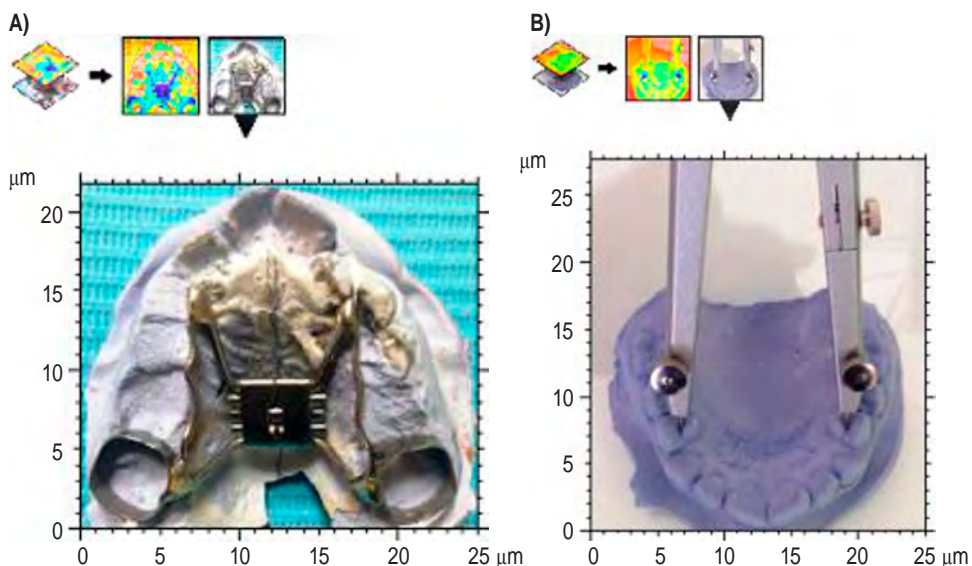
vestibulares y linguales de los dientes, lo que trae como consecuencia malposiciones dentarias, principalmente en sentido transversal.<sup>15</sup>

Sin embargo, la severidad del asma puede cambiar en un cierto plazo y depende no sólo de la severidad de la enfermedad subyacente sino también de su respuesta al tratamiento.<sup>16</sup> El asma y la rinitis alérgica han sido definidas como enfermedades crónicas inflamatorias de la vía aérea, las cuales se encuentran estrechamente relacionadas, especialmente en la infancia, y se manifiestan por obstrucción de la vía aérea tanto superior como inferior, haciendo énfasis en que para tener un buen control del asma es importante controlar adecuadamente la rinitis alérgica, ya que la falta de control de esta última lleva a un nivel subóptimo del control del asma.<sup>17</sup> En la revisión más reciente de la iniciativa mundial para el tratamiento del asma GINA 2021, se establece que el asma se debe evaluar periódicamente para verificar el nivel del control de la enfermedad y se clasifica como: completamente controlada, parcialmente controlada o nada controlada, así como realizar mediciones de la función pulmonar por medio de espirometría o por flujometría, lo cual permite determinar el riesgo de posibles complicaciones posteriores. Asimismo, en los casos en los que no se alcanza un buen control, se recomienda investigar el apego al tratamiento y la técnica correcta del uso de medicamentos inhalados, así como factores ambientales adversos, comorbilidades como rinitis alérgica, rinosinusitis, obesidad, entre otras.

El objetivo de este trabajo de investigación fue establecer cómo los pacientes pediátricos con diagnóstico de asma y con un control farmacológico estricto del mismo, que presentan el síndrome de cara larga debido a que son respiradores bucales crónicos, pueden mejorar su función pulmonar al recibir un tratamiento de ortopedia dentofacial, de manera específica, la expansión maxilar rápida.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La muestra fue conformada por 15 pacientes que acudieron al Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua, cuyas edades se encontraban entre los siete y 12 años, todos contaban con un diagnóstico de base de asma y rinitis alérgica. Dichos pacientes tenían un control farmacológico estricto del mismo; sin embargo, al ser revisados por el estomatólogo pediatra, se observó síndrome de cara larga y compresión maxilar en sentido transversal, lo cual consideramos es un factor que puede interferir en los resultados máximos que se pueden obtener con el tratamiento médico farmacológico, por lo que previa autorización de los padres de familia, se realizó a cada uno de ellos un expediente estomatológico que incluyó la toma de auxiliares de diagnóstico como fueron radiografía panorámica y modelos de estudio, como



**Figura 1:**

**A)** Se muestra un tornillo de expansión maxilar rápida tipo Hyrax®. **B)** Se observa cómo se calcula la anchura transversal del maxilar con la intención de obtener la discrepancia dentomaxilar.

parte del tratamiento y seguimiento por parte del Servicio de Neumología, los pacientes fueron evaluados en cuatro ocasiones, con un intervalo de tiempo de 30 días entre una evaluación y otra. La primera intervención consistió en la evaluación del control del asma por parte del médico neumólogo tratante, aplicando el cuestionario de evaluación de control *Asthma Control Test* (ACT), estando presente el estomatólogo pediatra para determinar si a pesar de estar bien controlado presentaba síndrome de cara larga y compresión transversal del maxilar.

En las cuatro visitas se llevó a cabo el siguiente protocolo: primero se realizó el test ACT, posteriormente se realizó una espirometría con espirómetro ultrasónico EasyOne®, para conocer los valores de capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), así como la relación VEF1/CVF, por último se aplicó un broncodilatador, después de 20 minutos se procedió a repetir la espirometría de manera comparativa.

- **Tratamiento farmacológico.** Todos los pacientes que participaron en el estudio estuvieron bajo el siguiente esquema farmacológico para el asma: se usó un esteroide inhalado en combinación con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (salmeterol/fluticasona) en aerosol de dosis medida, a dosis baja de fluticasona, es decir, un frasco conteniendo una concentración de 25/50  $\mu\text{g}$ , para recibir en total 100/200, la dosis total es de 50/100  $\mu\text{g}$  cada 12 horas de salmeterol/fluticasona. En cuanto al tratamiento de la rinitis alérgica, este consistió en la aplicación de spray nasal de fuorato de mometasona al 0.05%, con 50  $\mu\text{g}$  por cada dosis cada 24 horas en ambas fosas nasales.
- **Tratamiento ortopédico dentomaxilar.** El tratamiento ortopédico consistió en colocar un disyuntor pala-

tino fijo tipo Hyrax® de 11 mm, ajustando bandas ortodónticas Dentaurem® universales de acero en primeros molares permanentes superiores y se tomaron impresiones con alginato Kromopan®, los cuales se corrieron en yeso piedra de alta resistencia tipo III Magnum®, obteniéndose así un modelo de trabajo, en el cual fue confeccionado el aparato de disyunción maxilar rápida, para finalmente ser cementado en la cavidad bucal del paciente con un ionómero de vidrio reforzado AquaCem®. La activación del tornillo fue realizada por los padres a razón de  $\frac{1}{4}$  de vuelta por día (equivalente a 0.25 mm) la cantidad de activación fue indicada a cada paciente de acuerdo al grado de compresión maxilar estimada mediante el análisis de espacio propuesto por Pont, el cual consiste en la estimación del perímetro de arco necesario para la erupción dental basado en la anchura mesiodistal de los incisivos y laterales permanentes superiores (Figura 1). Una vez finalizada la expansión, se dejó el aparato durante tres meses sin activar, actuando como retenedor, permitiendo así la osificación de la sutura palatina en el sitio de la disyunción, disminuyendo la posibilidad de recidivas. Una vez corroborada la osificación de dicha área mediante la toma de una radiografía oclusal, se procedió a retirar el aparato. Los datos obtenidos fueron analizados en el software estadístico SPSS versión 2021. El presente trabajo ha sido llevado a cabo de acuerdo con los códigos de ética de la asociación médica mundial para experimentos, incluyendo humanos.

## RESULTADOS

**Prueba ACT.** De los pacientes que acudieron a la consulta de neumología del Hospital Infantil de Especialidades de

Chihuahua, 15 participaron en este protocolo de investigación, quienes estaban bajo un control farmacológico estricto, con un tiempo mínimo del mismo de seis meses, dicho tratamiento estaba enfocado al control del asma y la rinitis alérgica, la muestra se conformó por 10 pacientes del género masculino y cinco del femenino, entre los rangos de edad de siete a 12 años, con una media de 8.46 y una DE de 1.50 años. La edad en la que los pacientes fueron diagnosticados como asmáticos varió desde los cinco hasta los 96 meses, con una edad media de diagnóstico de 39.53 meses (3.2 años) y una DE de 24.60 meses (2.05 años). A todos los pacientes se les realizó un análisis de espacio obteniéndose el grado de compresión maxilar transversal, donde se observó una compresión media en el segmento anterior de 4.6 mm, y del segmento posterior de 5.2 mm, con una DE de 1.5 y 2.4 mm, respectivamente. Es importante mencionar que al haber una compresión transversal del maxilar, el paladar se vuelve más profundo a expensas del piso de las fosas nasales. Se obtuvo una desviación estándar de compresión maxilar anterior de 1.5 mm y posterior de 2.4 mm.

Con base en los resultados obtenidos en el test ACT, se observó que todos los pacientes de la muestra contaban

con un control bueno o aceptable de su condición clínica, ya que su puntuación fue igual o mayor a 20 puntos como efecto del tratamiento farmacológico continuo que tenían al menos seis meses antes de ingresar al estudio. Sin embargo, los pacientes clínicamente manifestaban facies adenoideas y síndrome de cara larga, signo de que el paciente es respirador bucal, lo que casi siempre ocasiona compresión maxilar, manifestación corroborada por el estomatólogo pediatra en la primera visita, como anteriormente se mencionó. Se realizaron también estudios de espirometría en todas las visitas a cada uno de los casos como parte de la evaluación objetiva del control del asma por medición de la función pulmonar de acuerdo a la edad, peso y talla y se obtuvieron de esta manera la FEV<sub>1</sub> y su porcentaje de predicho, el FVC y su porcentaje de predicho y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC. Cabe resaltar que la espirometría proporciona una medición objetiva para determinar obstrucción de la vía aérea en pacientes con asma y medir el nivel de severidad de la misma. La relación FEV<sub>1</sub>/FVC permite determinar la presencia de obstrucción de la vía aérea, pues normalmente este índice debe ser mayor a 0.8. Cuando es menor a 0.8 se define un patrón obstructivo en la espirometría y para clasificar el grado de obstrucción se utiliza el resultado de FEV<sub>1</sub> comparado con su valor predicho, quedando esta clasificación de obstrucción como se describe en la [Tabla 1](#).

Los valores obtenidos del FEV<sub>1</sub> fueron iguales o mayores de 85% del valor predicho desde la primera visita o visita cero ([Tabla 2](#)), indicando un buen control del asma debido al estricto apego del tratamiento farmacológico; sin embargo, se puede observar que en la visita tres hubo un aumento significativo del mismo alcanzando valores de 89.6% del FEV<sub>1</sub> predicho, aquí la variable que se incluyó fue la descompresión rápida del maxilar en sentido transversal. Lo

**Tabla 1:** Clasificación del grado de obstrucción obtenido por espirometría.

FEV <sub>1</sub> % del valor predicho	Obstrucción
70-80	Leve
60-69	Moderada
50-59	Moderadamente grave
35-49	Grave
< 35	Muy grave

**Tabla 2:** Valores del porcentaje predicho en la espirometría basal en cada una de las visitas realizadas de todos los pacientes.

FEV <sub>1</sub> % predicho	Media ± desviación estándar	Mínimo	Máximo
Visita 0	86.108 ± 15.92256	63.79	110.89
Visita 1	85.97467 ± 14.07274	62.76	110.89
Visita 2	85.85067 ± 17.9075	51.44	111.83
Visita 3	89.608 ± 14.53569	65.33	113.10

**Tabla 3:** Correlación entre variables con valores de FEV<sub>1</sub> post BD y FEV<sub>1</sub> basal, (correlación de Pearson).

FEV <sub>1</sub>	%PRED/0	%PRED/1	%PRED/2	%PRED/3
%PRED/0	1.0000			
%PRED/1	0.6983	1.0000		
%PRED/2	0.7791	0.9096	1.0000	
%PRED/3	0.7096	0.8445	0.9163	1.0000



que nos permite sugerir que dicha descompresión favorece la función pulmonar. Los datos anteriores fueron verificados con una correlación de Pearson en donde encontramos que la correlación mayor fue entre el porcentaje del predicho de la visita dos y la visita tres. Hay un aumento estadísticamente significativo desde la visita uno, aumentando y perdurando el efecto hasta la visita tres (Tabla 3).

Como parte del protocolo se realizó una espirometría con aplicación de un broncodilatador 20 minutos después de realizada la espirometría basal, esto con fines comparativos, mediante la obtención del promedio de porcentaje de cambio utilizando la siguiente fórmula:

$$(\text{FEV}_1 \text{ post BD} - \text{FEV}_1 \text{ basal})$$

$$\text{FEV}_1 \text{ basal} = \% \text{ de cambio}$$

Cuando el porcentaje de cambio es mayor a 12% se tiene un cambio significativo y así el volumen medido en mililitros fue utilizando la siguiente fórmula:  $\text{FEV}_1 \text{ post BD} - \text{FEV}_1 \text{ basal}$ , cuando son más de 150 mL (200 mL), tenemos un cambio significativo.

La media del porcentaje de cambio fue menor de 12%, lo que indica que no hay un cambio significativo posterior a la aplicación del broncodilatador, esto significa que los pacientes en su mayoría estaban bien controlados farmacológicamente; aunque entre la visita cero y la uno algunos casos mostraron un aumento mayor a 12% lo que nos indica que a pesar del tratamiento farmacológico al momento de realizar la expansión maxilar se obtuvo una mejoría adicional en la función pulmonar, como se observa en el caso 6 y 14 de la Tabla 4.

Se realizó una correlación de Pearson entre los porcentajes de cambio y la compresión maxilar encontrando lo siguiente: existe una correlación estadísticamente significativa y positiva entre la compresión anterior y la posterior (0.77), lo que significa que conforme aumenta la compresión maxilar anterior también lo hace la posterior. El porcentaje de cambio de la visita cero y la 1 también es positiva (conforme aumente el porcentaje de cambio entre la visita cero en esta muestra también aumentó la de la visita uno (0.70), es decir al realizar la expansión maxilar aumentó el porcentaje de cambio, este efecto se observó también en la visita dos (0.59) aunque en menor grado y la visita tres (0.67) (Tabla 5).

Debido a la gran variabilidad demográfica en el país sobre la prevalencia del asma y rinitis en niños y adolescentes, los resultados mostrados en esta investigación son concluyentes para representar un comportamiento estadístico con

**Tabla 4:** Promedio de porcentaje de cambio por paciente post BD.

Paciente	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
1	5.83	1.77	1.76	3.42
2	0.79	1.43	6.95	1.43
3	0.47	7.92	11.48	4.43
4	2.76	8.19	1.78	0.56
5	6.17	4.50	2.48	6.43
6	8.13	11.85	2.96	19.85
7	11.66	11.40	4.54	5.09
8	5.9	7.93	8.71	7.93
9	1.27	1.29	2.56	1.94
10	4.25	8.69	4.66	6.21
11	3.91	3.16	1.25	5.30
12	3.75	17.70	4.70	8.69
13	3.31	2.44	3.33	2.44
14	26.05	21.81	15.05	13.97
15	3.40	0.33	5.26	2.30

**Tabla 5:** Correlación de Pearson entre los porcentajes de cambio y la compresión maxilar post BD.

		Compresión		% de cambio			
		Anterior	Posterior	Visita 0	Visita 1	Visita 2	Visita 3
Compresión	Anterior	1.000					
	Posterior	0.7788	1.000				
% de cambio	Visita 0	- 0.0996	- 0.2330	1.000			
	Visita 1	0.2792	0.1928	0.7029	1.00		
	Visita 2	- 0.1160	- 0.2868	0.5308	0.5327	1.000	
	Visita 3	0.2049	- 0.1017	0.5915	0.6795	0.2897	1.000

sesgo positivo, ya que es más común encontrar valores por encima del valor de cero y no por debajo de cero, con lo que se pondría de manifiesto la ausencia total de dichas manifestaciones clínicas.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, la relación de los pacientes asmáticos corresponde a una proporción de 2:1 con respecto al género, es decir, es más frecuente en el género masculino en edad pediátrica. La mayoría de los tratamientos de ortopedia en los pacientes asmáticos están dirigidos a incrementar el flujo de aire nasal, esto mediante la disyunción del maxilar, disminuyendo la resistencia de ese flujo de aire de 45 a 53%.<sup>17</sup> Cuando se expande la sutura media palatina se logra aumentar la capacidad al aire de flujo nasal cuando se mide al máximo esfuerzo.<sup>18</sup> Otros autores han evaluado los cambios en el flujo de aire nasal después de una expansión maxilar rápida, con un aumento importante en el flujo de aire por la vía nasal.<sup>19</sup> Es importante mencionar que en ninguno de los estudios encontrados al hacer la revisión de la literatura se realizó una medición como esta, siendo que la espirometría es una herramienta útil, confiable y accesible en hospitales de tercer nivel como es el caso del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Cabe mencionar que la máxima mejoría en la función pulmonar medida por la espirometría se observó a los tres meses de haber realizado la expansión maxilar, lo cual no había sido reportado previamente por otros autores. En este estudio se observa que al implementar el tratamiento de expansión maxilar mejoró significativamente el nivel de control clínico del asma medido por el cuestionario ACT. Para mostrar la participación del disyuntor durante la expansión, nosotros proponemos el siguiente mecanismo: debido al hecho de que la disyunción permite la separación ósea y esta a su vez ejerce una tensión en la sutura palatina, se genera un estímulo de la actividad osteoblástica para la función de formación ósea por medio de la generación de estrés mecánico entre las secciones del hueso maxilar con la consiguiente producción de mediadores como prostaglandinas, óxido nítrico y factores de crecimiento que son capaces de superar al proceso de resorción.

## CONCLUSIONES

Es fundamental realizar una evaluación multidimensional del control del paciente del asma, ya que la prueba ACT por sí sola no debe ser considerada como confiable ya que es una prueba subjetiva, esto debido a que depende de las respuestas del paciente; sin embargo, cuando se correlaciona con la función pulmonar adquiere un valor mayor, ya que lo esperado sería tener una prueba ACT normal con una buena función pulmonar, esta última medida con una

espirometría basal. Ahora bien, en este estudio, se añadió como estrategia terapéutica la expansión del maxilar con la intención de mejorar la respiración nasal, anulando la respiración bucal, de tal forma que una vez realizada la expansión se pudo observar que ya no hubo una respuesta broncodilatadora positiva, la cual sí se observó en la visita cero, sugiriendo que previo a la expansión el paciente aún podía mejorar su función pulmonar, la cual en la visita dos y tres se acercó a los valores óptimos.

De acuerdo a los resultados obtenidos, la expansión maxilar tuvo una correlación negativa con el FEV<sub>1</sub>, es decir, a mayor compresión maxilar, menor es el valor de FEV<sub>1</sub>. Estos datos son importantes ya que demuestran que los pacientes que tienen mayor obstrucción de la vía aérea superior, tienen disminuida la función pulmonar, medida por espirometría.

## REFERENCIAS

1. Taboada-Aranza O, Torres-Zurita A, Cazares-Martinez CE, Orozco-Cuanalo L. Prevalence of malocclusions and speech disorders in a preschool population in eastern Mexico City. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011;68(6):425-430. Available in: [www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1665](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1665)
2. Lina-Moreno M, Sara-Howe C, Colleen-Kummet, Kaci-Vela C, Deborah-Dawson V, Thomas-Southard E. Phenotypic diversity in white adults with moderate to severe class II malocclusion. *AJO-DO*. 2014;145(3):305-316. doi: 10.1016/j.ajodo.2013.11.013.
3. Morales-Ugalde F. Classification of malocclusion in the anteroposterior vertical and traverse planes. *Rev ADM*. 2007;13(3):97-109. Available in: [www.medigraphic.com/adm](http://www.medigraphic.com/adm)
4. Parra-Iraola S, Zambrano-Mendoza AG. Mouth deforming habits present in preschoolers and school children: systematic review. *Int J Odontostomat*. 2018;12(2):188-193. Available in: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2018000200188>
5. Natera-Marcote A, Gasca-Vargas V, Rodriguez-Yañez E, Casasa-Araujo R. Treatment of deep bite-clinical case. *Rev Lat Ort*. 2006;2:1-10. Available in: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2005/art-16>
6. Gisenia-Iniquilla A, Tania-Padilla C, Sonia-Macedo C, Nedy-Hilari O. Relationship of dental malocclusion with body position and plant footprint in a group of aymaras teenagers. *Rev investig Altoandín*. 2017;19(3):255-264. Available in: <http://dx.doi.org/10.18271/ria.2017.290>
7. Dahan Ch, Boul-Serhal DDS, Englebert LSD. Cephalometric changes in class II, division 1 cases after orthopedic treatment with the bioactivator. *AJO-DO*. 1989;95(2):127-137. Available in: [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(89\)90391-0](https://doi.org/10.1016/0889-5406(89)90391-0)
8. Giuseppe-Perinetti, Luca-Contardo, Silvestrini-Biavati A, Perdoni L, Attilio C. Dental malocclusion and body posture in young subjects: a multiple regression study clinics. *Clinics*. 2010;65(7):689-695. doi: 10.1590/S1807-59322010000700007.
9. Lucía-Bernal V, Harold M, Herrera-Yudi C, Montoya C. Characteristics dento skeletal with relation to corporal posture in class II malocclusion craniocervical posture in children with class I, II and III skeletal relationships. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*. 2017;17:1-12. doi:10.4034/PBOCI.2017.171.07.

10. Michelotti A, Buonocore G, Manzo P, Pellegrino G, Farella M. Dental occlusion and posture: an overview. *Prog orthod.* 2011;12(1):53-58. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.pio.2010.09.010>
11. Lippold C, Danesh G, Schilgen M, Drerup B, Hackenberg L. Relationship between thoracic, lordotic, and pelvic inclination and craniofacial morphology in adults. *Angle Orthod.* 2006;76(5):779-785. doi: 10.1043/0003-3219(2006)076[0779:RBTLAP]2.0.CO;2.
12. Valentino B, Melito F. Functional relationship between the muscles of mastication and the muscles of the leg: an electromyographic study. *Surg Radiol Anat.* 1991;13:33-37. doi: 10.1007/BF01623138.
13. Attilio-Michelle D, Filippi-Maria R, Femminella B, Festa F, Tecco S. The influence of an experimentally-induced malocclusion on vertebral alignment in rats: a controlled pilot study. *Cranio.* 2005;23(2):119-129. doi: 10.1179/crn.2005.017.
14. Huggare J. Postural disorders and dentofacial morphology. *Acta Odontol Scand.* 1998;56(6):383-386. doi: 10.1080/0001635-98428374.
15. Festa F, Tecco S, Dolci M, Ciufolo F, Di-Meo S, Filippi-Maria R. Relationship between cervical lordosis and facial morphology in caucasian women with a skeletal class II malocclusion: a cross-sectional study. *Cranio.* 2003;21(2):121-129. doi: 10.1080/08869634.2003.11746240.
16. Marchena-Rodriguez A, Moreno-Morales N, Ramirez-Parga E, Labajo-Manzanarez M, Luque-Suarez A, Guijon-Nogueron G. Relationship between foot posture and dental malocclusions in children aged 6 to 9 years: a cross-sectional study. *Medicine.* 2018;97(19):1-9. doi: 10.1097/md.00000000000010701.
17. Soto-Ramos M, Gochicoa-Rangel L, Hinojos-Gallardo L, Hernández-Saldaña R, Baquera-Arteaga M. Evaluación multidimensional del control en el paciente con asma. *Aplicaciones clínicas en la toma de decisiones para el tratamiento. Neumol Cir Torax.* 2013;72(1):52-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?>
18. Fusun Y, Faruk A. Evaluating mandibular cortical index quantitatively. *Eur J Dent.* 2008;2(4):283-290. doi:10.1055/s-0039-1697393.
19. Sonnesen L, Kjaer I. Anomalies of the cervical vertebrae in patients with skeletal class II malocclusion and horizontal maxillary overjet. *AJO-DO.* 2008;133(2):15-20. doi: 10.1016/j.ajodo.2007.07.018.

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



# Seguimiento ambulatorio de pacientes con displasia broncopulmonar

## Outpatient follow-up of patients with broncopulmonary dysplasia

Lourdes María del Carmen Jamaica-Balderas,\* Waldo Moisés Fonseca-Larios,\*  
Fabián Romero-Mena,\* Arelis Barragán-González\*

\*Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Ciudad de México, México.

**RESUMEN. Introducción:** La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica, frecuente en prematuros que requieren ventilación mecánica y/o oxigenoterapia prolongada. **Objetivo:** Describir retrospectivamente características demográficas, factores asociados y comorbilidades en pacientes con DBP del Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Evaluó 386 pacientes con DBP atendidos entre 2014 y 2018. Analizó variables neonatales, maternas y de atención, mediante el software STATA v.14. **Resultados:** El 57,51% fue de sexo masculino, con edad gestacional de 31 semanas (rango: 28 a 35), peso al nacer de 1.305 g (rango 1.160 a 2.870 g). 73,83% nació antes de la semana 34. El 95,34% se hospitalizaron entre una y tres veces; 89,38% tuvo en los dos primeros años de vida entre una y 10 consultas con Neumología y 26,94% usaba oxígeno en la primera consulta. Pacientes con DPB grave usaron oxígeno > a 54,2 días (IC95%: 49,23 a 53,33;  $p = 0,0000$ ). La comorbilidad más frecuente fue la alteración neurológica (19,69%,  $p = 0,034$ ) y el tratamiento de base fueron corticoides inhalados ( $p = 0,015$ ) y salbutamol ( $p = 0,014$ ). **Conclusión:** La característica de pacientes con DBP moderada-grave fue el uso prolongado de ventilación mecánica y oxígeno suplementario, donde los corticoides inhalados pueden ser útiles para manejo ambulatorio.

**Palabras clave:** Displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar, recién nacido prematuro, prematuro, enfermedades del prematuro.

**ABSTRACT. Introduction:** Bronchopulmonary dysplasia (BPD), a chronic lung disease, it is frequent in premature infants who require mechanical ventilation and/or prolonged oxygen therapy. **Objective:** To retrospectively describe demographic characteristics, associated factors and comorbidities in patients with BPD from the Pediatric Pneumology Service of the Hospital Infantil de México Federico Gómez. **Materials and methods:** Retrospective observational study. 386 patients with BPD treated between 2014 and 2018 were evaluated. Neonatal, maternal and care variables were analyzed using STATA v.14 software. **Results:** 57.51% were male, with a gestational age of 31 weeks (range: 28 to 35), birth weight of 1,305 g (range 1,160 to 2,870 g); 73.83% were born before week 34. 95.34% were hospitalized between 1 and 3 times; 89.38% had between 1 and 10 visits with Pneumologist in the first two years of life and 26.94% used oxygen in the first visit. Patients with severe BPD used oxygen > 54.2 days (95% CI: 49.23 to 53.33;  $p = 0.0000$ ). The most frequent comorbidity was neurological alteration (19.69%,  $p = 0.034$ ) and the basic treatment was inhaled corticosteroids ( $p = 0.015$ ) and salbutamol ( $p = 0.014$ ). **Conclusion:** The characteristic of patients with moderate-severe BPD was the prolonged use of mechanical ventilation and supplemental oxygen, where inhaled corticosteroids can be useful for outpatient management.

**Keywords:** Bronchopulmonary dysplasia, lung diseases, infant premature, premature birth, premature diseases.

### INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por Northway, Rosen y Porter (1967), como una enfermedad pulmonar en recién nacidos prematuros, con requerimiento de

ventilación mecánica prolongada y altos niveles de oxígeno suplementario<sup>1,2</sup> y se define por la duración total de uso de oxígeno suplementario, requerimiento de presión positiva y edad gestacional, así como por dependencia del oxígeno a las 36 semanas de edad postnatal.<sup>3,4</sup>

#### Correspondencia:

**Dra. Lourdes María del Carmen Jamaica-Balderas**

Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Ciudad de México, México.

**Correo electrónico:** drajamaica@yahoo.com.mx

Recibido: 18-VII-2021; aceptado: 28-III-2022.

**Citar como:** Jamaica-Balderas LMC, Fonseca-Larios WM, Romero-Mena F, Barragán-González A. Seguimiento ambulatorio de pacientes con displasia broncopulmonar. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (1): 26-34. <https://dx.doi.org/10.35366/105529>

La incidencia en centros de atención varía entre 20 y 75%.<sup>5</sup> Estudios de cohortes como ELGAN, Canadian Neonatal Network, Korean Neonatal Network, Vermont-Oxford Network y Swiss Neonatal Network, y estudios realizados en China, Taiwán e India, muestran prevalencias entre el 11 y 50%, dadas por diferencias relacionadas con criterios de edad gestacional o peso al nacer asociados al diagnóstico.<sup>6</sup>

La variación en los desenlaces neonatales identificados en cohortes multicéntricas y multinacionales puede resultar de diferencias en cobertura, características poblacionales, estructura de la atención en salud perinatal, definiciones de caso, calidad y procesos de atención en los diferentes países.<sup>1</sup>

Los factores de riesgo son varios entre ellos restricción del crecimiento intrauterino, sexo masculino, corioamnionitis, raza, tabaquismo<sup>1</sup> e incluso el riesgo genético.<sup>7-10</sup>

Desde 2005, la prevalencia de DBP del Vermont Oxford Network se ha reducido, pasando de 31 a 28%. A nivel mundial, las tasas de DBP oscilaron entre 13 y 32% en la iNEO (*International Network for Evaluation Outcomes in Neonates*) entre 2007-2010.<sup>6,11-15</sup>

Evaluaciones recientes en EUA indican que la DBP se desarrolla en aproximadamente 10% de los prematuros nacidos entre las 28 y 31 semanas, y en 40% de los prematuros menores de 28 semanas.<sup>16</sup> En Europa, 10 a 20% de los prematuros entre las 23 y 31 semanas desarrollaron DBP.<sup>16</sup> En México la prevalencia de pretérmino es de 10%, de los cuales un 8 a 12% son de menos de 1.200 g o menos de 32 semanas, siendo esta la población susceptible de desarrollar DBP.<sup>17</sup>

Aunque la DBP sigue siendo la complicación más frecuente en menores a 30 semanas y bajo peso al nacer, en los últimos 50 años el manejo ha evolucionado por el uso de corticosteroides prenatales, técnicas avanzadas en

atención neonatal y uso de surfactante, permitiendo que los recién nacidos con DBP tengan mejor sobrevida y menor riesgo de mortalidad, aunque favorece el aumento de la prevalencia.<sup>1,18,19</sup>

A pesar de todos los esfuerzos para prevenir la lesión pulmonar, ésta continúa siendo la enfermedad pulmonar crónica más prevalente en el prematuro,<sup>20</sup> caracterizada por inflamación uniforme, fibrosis en bajo grado, ausencia de metaplasia epitelial en vías respiratorias, hipertrofia del músculo liso, alvéolos más grandes y disfunción vascular pulmonar.<sup>21</sup>

El cuidado del prematuro extremo requiere hospitalización de aproximadamente 60 días, y en algunos casos de rehospitalizaciones después del alta.<sup>5</sup> Durante su primer año de vida, 49% requieren reingreso.<sup>22,23</sup> Estudios de seguimiento son importantes porque permiten visualizar la afectación pulmonar, síntomas parecidos al asma, hipertensión pulmonar e intolerancia al ejercicio con respuesta alterada a la hipoxia.<sup>24</sup>

En este trabajo, nuestro objetivo fue describir retrospectivamente las características demográficas, factores asociados y comorbilidades en pacientes con DBP que asistieron a consulta externa de Neumología pediátrica entre 2014 a 2018.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en 386 pacientes con diagnóstico de DBP quienes cumplieron con la definición según Bancalari (*Tabla 1*), y fueron atendidos en consulta externa de Neumología del Hospital Infantil de México «Federico Gómez» entre los años 2014 a 2018. No se incluyeron pacientes con cardiopatía congénita cianósante o con historia clínica incompleta.

**Tabla 1:** Clasificación de la displasia broncopulmonar.

Edad gestacional al nacer	< 32 semanas	> 32 semanas
Momento de la evaluación	36 semanas de edad postconcepcional o egreso hospitalario (lo que ocurra primero)	Más de 28 días pero menos de 56 días de edad postnatal o egreso hospitalario (lo que ocurra primero)
Tratamiento con oxígeno	Más de 21% durante 28 días o más	
DBP leve	Respira aire ambiente a las 36 semanas de edad postconcepcional o al alta (lo que ocurra primero)	Respira aire ambiente al día 56 de edad postnatal o al alta (lo que ocurra primero)
DBP moderada	Recibe oxígeno suplementario con $FiO_2 < 30\%$ a las 36 semanas de edad postconcepcional o al alta (lo que ocurra primero)	Recibe oxígeno suplementario con $FiO_2 < 30\%$ al día 56 de edad postnatal o al alta (lo que ocurra primero)
DBP grave	Recibe oxígeno suplementario con $FiO_2 \geq 30\%$ y/o CPAP o VM a las 36 semanas de edad postconcepcional o al alta (lo que ocurra primero)	Recibe oxígeno suplementario con $FiO_2 \geq 30\%$ y/o CPAP o VM al día 56 de edad postnatal o al alta (lo que ocurra primero)

Los datos para este estudio fueron tomados de las historias clínicas y se evaluó información de las atenciones recibidas en los dos primeros años de vida. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas con medianas y rangos, previa verificación del supuesto de normalidad con el test Shapiro-Wilk. La comparación entre grupos de acuerdo con la gravedad de la DPB se realizó empleando la prueba de  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas; un valor  $p < 0,050$  fue considerado significativo. Los análisis estadísticos se realizaron en STATA v.14.

Este proyecto contó con la aprobación del Comité de Ética Institucional y se realizó bajo los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki y la normatividad local.<sup>25</sup>

## RESULTADOS

Se analizaron retrospectivamente 386 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de DBP quienes cumplieron los criterios de inclusión y asistieron a consulta de Neumología. Tres pacientes no fueron incluidos en el análisis, uno por presentar cardiopatía congénita es cianósante y dos por historia clínica incompleta, 57,51% ( $n = 222$ ) fue de sexo masculino, con una mediana de edad gestacional de 31 semanas (rango: 28 a 35 semanas), 73,83% ( $n = 282$ ) de los pacientes nació antes de la semana 34 de gestación y tuvo una mediana de peso al nacer de 1.305 g (rango: 1.016 a 2.087 g) (Tabla 2).

Se clasificaron los pacientes según la gravedad de la DBP en leve, moderada y grave según el tiempo de uso de oxígeno suplementario y el uso de presión positiva en la vía aérea, 47,15% ( $n = 182$ ) de los casos fueron clasificados como DBP moderada, 33,68% ( $n = 130$ ) como DBP grave y 18,39% ( $n = 71$ ) como DBP leve (Tabla 2).

En las tres categorías de DBP, los más afectados fueron pacientes de sexo masculino ( $p = 0,153$ ); la mediana de edad gestacional osciló entre 31 y 31,4 semanas,  $p = 0,450$  (Figura 1A); y la mediana del peso al nacer fue de 1.500 g (rango: 1.030 a 2.200 g) en grupo de DBP leve; 1.300 g (rango: 1.000 a 2.100 g) en el grupo de DBP moderada y de 1.305 (rango: 1.050 a 2.050 g) en grupo de DBP grave ( $p = 0,775$ ) (Figura 1B).

Las principales características de la población de estudio aparecen en la Tabla 2. El número de días de uso de oxígeno fue mayor en el grupo de DBP grave (180 días; rango: 96 a 370 días), comparado con el grupo de DBP leve (40 días; rango: 30 a 57 días),  $p = 0,001$ . En los grupos de DBP leve y moderada, la mayoría de pacientes (92,96 y 42,31%, respectivamente) usaron oxígeno por un periodo de tiempo más corto (menos de tres meses); mientras que en el grupo de DBP grave, 46,15% lo usaron por periodos mayores a seis meses.

La ventilación mecánica se empleó en grupos de DBP leve y moderada, por un tiempo menor a un mes, en comparación con el grupo de DBP grave, donde 71,54% lo usaron por un periodo cercano a dos meses. Específicamente el uso de ventilación mecánica fue de 12 días (rango: 6 a 22) para el grupo leve, de 20 días (rango: 10 a 30 días) para el moderado y de 54,2 días (IC95%: 49,23 a 59,33 días) para la grave,  $p = 0,000$ .

Sólo en 28,45% ( $n = 109$ ) de la población se estableció el uso de surfactante, siendo su administración más alta en el grupo de DBP grave (33,08%). Por otro lado, al egreso hospitalario de la unidad de recién nacido, un alto número de pacientes con DBP moderada (64,84%) y grave (71,54%) usaban oxígeno, en comparación con el grupo de DBP leve (25,35%),  $p = 0,000$ .

El análisis de variables relacionadas con antecedentes del recién nacido evidenció que el bajo peso al nacer (9,97%), asfisia perinatal (25,39%), hemorragia intraventricular (19,69%) y la persistencia del conducto arterioso (PCA) (19,69%) fueron las más prevalentes siendo de mayor frecuencia en el grupo de DBP grave, sin que se encontraran diferencias entre grupos de DBP.

Las madres de pacientes con DBP en su mayoría (79,27%) tenían entre 20 y 39 años de edad con un grado de escolaridad principalmente de educación primaria (47,41%); sólo 3,37% ( $n = 13$ ) tuvo embarazos múltiples, 26,68% ( $n = 103$ ) presentó ruptura temprana de membranas y 15,54% ( $n = 60$ ) sufrió hipertensión gestacional. El 73,63% ( $n = 282$ ) tuvo parto por cesárea, pero no se encontró diferencia entre los grupos de DBP con respecto al parto vaginal ( $p = 0,876$ ).

Antecedentes familiares de atopia (asma familiar) y ambientales (exposición a tabaquismo pasivo, humo de leña y zoonosis) también fueron evaluados, pero ninguno de ellos presentó diferencias entre los grupos de severidad de la DBP (Tabla 2).

Las comorbilidades más frecuentes fueron: alteración neurológica (19,69%) básicamente debida al retraso en el neurodesarrollo, parálisis cerebral y malformación del sistema nervioso central, entre otros; la alteración cardíaca (9,33%), diagnosticada por medio de ecocardiograma, incluyó principalmente PCA, comunicación interauricular, comunicación interventricular e hipertensión pulmonar (5,18%). La alteración neurológica y la hipertensión pulmonar fueron más frecuentes en el grupo de DBP severa, y mostró diferencias entre grupos de DBP ( $p = 0,034$  y  $p = 0,037$  respectivamente); las sibilancias recurrentes estuvieron presentes sólo en un 0,78% de la población.

La información de otras comorbilidades encontradas se detalla en la Tabla 2. A ninguno de los pacientes evaluados ( $n = 383$ ) se le detectó la presencia de hernia diafragmática. El análisis por subgrupos de gravedad de DBP no mostró diferencias.

Tabla 2: Características principales de la población de estudio.

Variables	Gravedad DPB				
	DE	Leve n (%)	Moderada n (%)	Grave n (%)	p
	3	71 (18,39)	182 (47,15)	130 (33,68)	NA
<b>Variables prenatales</b>					
Sexo	1				
Femenino		26 (36,62)	79 (43,41)	55 (42,31)	0,153
Masculino		44 (61,97)	103 (56,59)	75 (57,69)	
Edad gestacional					0,861
Mediana y rango (semanas)		31,0	31,4	31,2	
Rango		29-35	28-34	28-34	
Peso al nacer					0,597
Mediana (g)		1.500	1.300	1.305	
Rango		1.030-2.200	1.000-2.100	1.050-2.050	
Días con O <sub>2</sub>					0,001*
Mediana (días)		40	107	180	
Rango		30-57	63-210	96-370	
Días ventilación mecánica	36				0,001*
Mediana (días)		12	20	54	
Rango		6-22	10-30	49-59	
Surfactante					NC
Sí		17 (23,94)	49 (26,92)	43 (33,08)	
Egreso con O <sub>2</sub>					0,000*
Sí		18 (25,35)	118 (64,84)	93 (71,54)	
<b>Antecedentes prenatales</b>					
Corioamnionitis					0,717
Sí		0 (0)	3 (1,65)	2 (1,54)	
Hemorragia intraventricular					0,344
Sí		9 (12,68)	31 (17,03)	27 (20,77)	
Ductus arterioso persistente					0,115
Sí		10 (14,08)	33 (18,13)	33 (25,38)	
Enterocolitis					0,466
Sí		4 (5,63)	20 (10,99)	13 (10,00)	
Asfixia perinatal					0,577
Sí		17 (23,94)	44 (24,18)	37 (28,46)	
Desnutrición al nacimiento					0,285
Sí		66 (92,96)	165 (90,66)	122 (93,85)	
<b>Antecedentes maternos</b>					
Edad materna (años)					0,574
< 20		10 (14,08)	28 (15,38)	13 (10)	
20-39		58 (81,69)	141 (77,47)	106 (81,54)	
> 40		3 (4,23)	13 (7,14)	11 (8,46)	
Escolaridad materna					0,39
Primaria		31 (43,66)	94 (51,65)	57 (43,85)	
Secundaria		28 (39,44)	68 (37,36)	52 (40,00)	
Técnico		2 (3)	4 (2)	4 (3,08)	
Universitaria		7 (10)	16 (9)	14 (10,8)	
No lee ni escribe		3 (4)	0,00 (0,00)	3 (2,31)	

Continúa la Tabla 2: Características principales de la población de estudio.

Variables	Gravedad DPB				p
	DE	Leve n (%)	Moderada n (%)	Grave n (%)	
	3	71 (18,39)	182 (47,15)	130 (33,68)	
<b>VARIABLES MATERNOS</b>					
Cesárea Sí		54 (76,06)	133 (73,08)	95 (73,08)	0,876
Embarazo múltiple Sí		3 (4,23)	5 (2,75)	5 (3,85)	0,807
Ruptura prematura de membranas Sí		19 (26,76)	44 (24,18)	40 (30,77)	0,432
Hipertensión gestacional Sí		12 (16,9)	29 (15,93)	19 (14,62)	0,905
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES Y AMBIENTALES</b>					
Tabaquismo pasivo Sí		10 (14,08)	26 (14,29)	12 (9,23)	0,493
Zoonosis Sí		22 (30,99)	48 (26,37)	26 (20,00)	0,338
Humo de leña Sí		4 (5,63)	4 (2,2)	4 (3,08)	0,393
Historia familiar de asma Sí		5 (7,04)	7 (3,85)	9 (6,92)	0,462

\* Estadísticamente significativo. DPB = displasia broncopulmonar.

Se evaluó el número de hospitalizaciones y atenciones médicas recibidas en los dos primeros años de vida documentadas dentro del periodo de estudio, así como signos y síntomas que presentaron en la primera consulta de Neumología, 95,34% de los pacientes no tuvo o tuvo máximo tres hospitalizaciones, mientras que 4,66% tuvo entre cuatro y siete ingresos hospitalarios. Con relación al número de consultas, 89,38% de los pacientes tuvo entre una y 10 consultas por Neumología (mediana: 4 consultas; rango: 2 a 7 consultas), 8,81% entre 11 y 20 consultas y 1,81% entre 21 y 30 consultas y no se observaron diferencias entre los grupos de DPB ( $p = 0,707$ ), los detalles por grupos de gravedad se pueden observar en la [Tabla 3](#).

La edad promedio de la primera consulta con Neumología fue a los 6,69 meses (rango: 3,78 a 15,51 meses), no se observó una diferencia significativa con relación a la gravedad de DPB ( $p = 0,141$ ).

El 69,17% de los pacientes fueron sintomáticos en la primera consulta ([Tabla 3](#)) y 26,94% usaban oxígeno, siendo la frecuencia de uso más alta a mayor gravedad de la DPB ( $p = 0,000$ ). La radiografía de tórax fue ordenada en todos los pacientes en su primer control ambulatorio, y analizada

en conjunto con el Servicio de Radiología, encontrando hallazgos compatibles con DPB tales como infiltrados intersticiales lineales, reticulares e hiperinsuflación en un total de 143 pacientes 37,05%; no se evidenciaron diferencias entre los grupos de gravedad ( $p = 0,353$ ).

El uso de medicamentos como corticoide prenatal (18,60%), corticoide inhalado postnatal (80,31%), diuréticos (58,29%) y salbutamol (39,90%) hicieron parte del esquema terapéutico que recibieron estos pacientes. Todos los medicamentos tuvieron frecuencias de uso que se incrementaron gradualmente de acuerdo con la gravedad de la DPB, pero sólo el corticoide inhalado ( $p = 0,015$ ) y el salbutamol ( $p = 0,014$ ) mostraron diferencias entre grupos.

## DISCUSIÓN

El presente estudio, basado en información proveniente de una población pediátrica de pacientes derivados de la atención neonatal temprana en nuestra institución y de pacientes remitidos de hospitales externos, genera una gran diversidad en el grupo de población atendida, convirtiéndose en una buena opción para describir factores asociados



al riesgo de sufrir DBP, así como comorbilidades propias de los niños con esta enfermedad.

Las formas moderada y severa de DPB fueron frecuentes en la población de estudio, especialmente en pacientes nacidos alrededor de la semana 31 y con bajo peso al nacer (1.500 g), coincidiendo con lo reportado en el estudio de D'Angio et al.<sup>26</sup> quienes demostraron que bebés prematuros, pequeños para la edad gestacional o con restricción del crecimiento intrauterino tienen mayor riesgo de efectos adversos pulmonares y peores complicaciones.

Lum et al.<sup>27</sup> refieren que niños con antecedente de DPB tienen un mayor riesgo de síntomas o enfermedades respiratorias en la infancia e hipoxemia crónica, debido a la disminución en el calibre de la vía respiratoria, disminución de los flujos y volúmenes espiratorios y una reducida capacidad de difusión que refleja una interrupción del desarrollo alveolar, disminución del área de superficie para el intercambio de gases y una angiogénesis interrumpida. Este trabajo encontró que el requerimiento de ventilación mecánica, el número de días de uso de oxígeno suplementario por tiempo prolongado, así como el uso de oxígeno al egreso hospitalario son factores que en nuestra población se ajustaron a los criterios diagnósticos de DBP, las cuales suelen ser intervenciones necesarias en las etapas más críticas de los neonatos y están claramente relacionadas con la patogénesis de la enfermedad, según lo describe el estudio de Tapia et al.<sup>28</sup>

La DBP fue más prevalente en pacientes del sexo masculino y en aquéllos que presentaron en la etapa neonatal factores de riesgo como presencia de hemorragia intraventricular, PCA y enterocolitis, mostrando un aumento relacionado con la gravedad de la DBP pese a que no fue estadísticamente significativa. Hay algunos factores que se han identificado frecuentemente en el desarrollo de la DBP, dentro de los que se encuentran la edad gestacional, el sexo masculino, y la PCA.

En contraste con el estudio de Cunha et al.<sup>29</sup> respecto a las características de madres de pacientes con DBP, la preeclampsia no la encontramos como variable de interés; mientras que la ruptura prematura de membranas sí, al igual que el estudio de Cokyaman et al.<sup>30</sup> La alta frecuencia de cesárea observada en nuestra investigación concuerda con lo reportado por Cunha et al.<sup>29</sup> y nos permite inferir que estas mujeres probablemente tuvieron un diagnóstico precoz de las complicaciones maternas y fetales que pudieron llevarlas a un control más riguroso del embarazo y del parto, a pesar de su baja escolaridad. La edad materna, a diferencia de lo reportado por Klinger et al. no se relacionó con la presencia o gravedad de DBP en recién nacido con bajo peso al nacer.<sup>31</sup>

Según Cherian et al.,<sup>32</sup> el oxígeno es la terapia más empleada durante la estancia de los casos en las unidades neonatales y juega un papel importante, dado que la hipoxia

puede conducir a vasoconstricción pulmonar e hipertensión pulmonar, mientras que la hiperoxia puede conducir al desarrollo de DBP, retinopatía en el prematuro o lesión de la sustancia blanca cerebral; esta última lesión puede estar asociada al retraso del neurodesarrollo (característico de estos pacientes), denominado en nuestra publicación como alteración neurológica.

Las repercusiones a largo plazo comúnmente presentes son las alteraciones pulmonares crónicas que conllevan a hospitalizaciones frecuentes, generando hasta 49% de reingresos durante el primer año de vida.<sup>33</sup> En nuestro estudio, durante los dos primeros años de vida, la gran mayoría de casos requirieron al menos tres hospitalizaciones, entre una y 10 consultas por Neumología e inicio de su primera atención por nuestro servicio alrededor de los seis meses de edad.

Otras alteraciones que se han identificado frecuentemente en el desarrollo de la DBP son anomalías

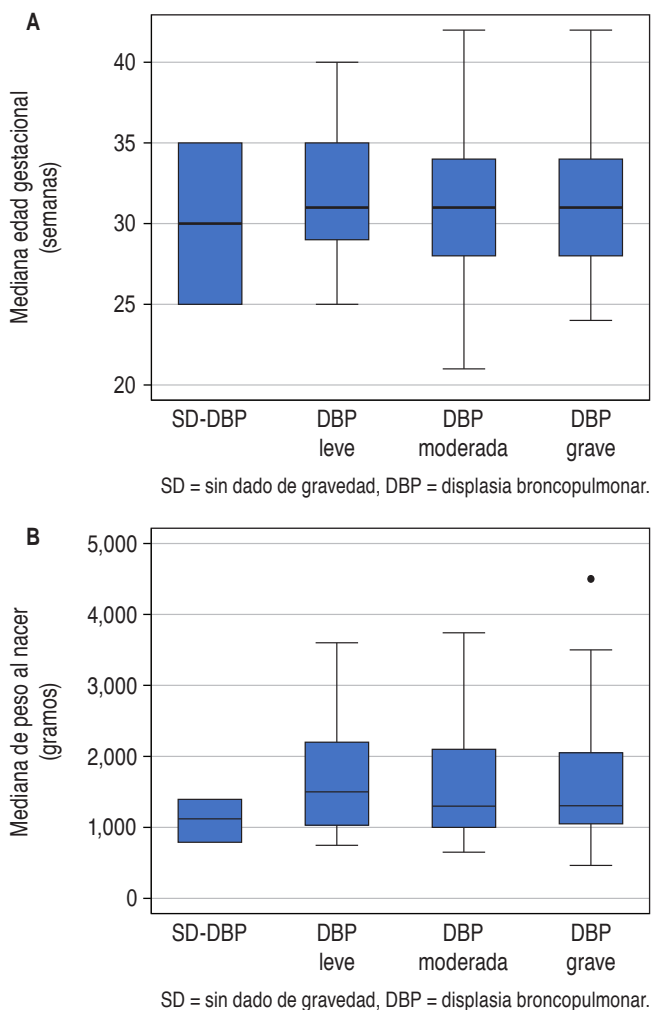


Figura 1: Mediana de edad gestacional y peso al nacer en la población de estudio.

Tabla 3: Características de las atenciones médicas.

		Gravedad DPB			
	DE	Leve n (%)	Moderada n (%)	Grave n (%)	
VARIABLES	3	71 (18,39)	182 (47,15)	130 (33,68)	p
<b>Atenciones médicas recibidas</b>					
Hospitalizaciones causa respiratoria					
0 a 3		68 (95,77)	177 (97,25)	120 (92,31)	
4 a 7		3 (4,23)	5 (2,75)	10 (7,69)	0,140
<b>Número de consultas en neumología</b>					
Mediana y rango		5	4	5	0,489
Rango		(2 a 7)	(2 a 7)	(2 a 7)	
0 a 10		61 (85,92)	164 (90,11)	118 (90,77)	
11 a 20		8 (11,27)	16 (8,79)	10 (7,69)	0,707
21 a 30		2 (2,82)	2 (1,10)	2 (1,54)	
<b>Características primera consulta por neumología</b>					
Edad	26				
Mediana (meses)		5,95	6,27	6,88	0,141
Rango		2,84 a 12,72	3,22 a 15,35	4,60 a 15,61	
Peso	19				
Mediana (kg)		5,0	4,8	4,7	0,446
Rango		3,5 a 8,0	3,5 a 7,2	3,29 a 7,1	
Talla	20				
Mediana (cm)		60	59	57	0,590
Rango		53 a 71	52 a 72	51 a 70	
Obstrucción nasal					
Sí		3 (4,23)	10 (5,49)	4 (3,08)	0,641
Saturación de O <sub>2</sub>	19				
Mediana (%)		94	93	93	0,269
Rango		93 a 95	91 a 95	92 a 96	
Rinorrea					
Sí		3 (4,23)	15 (8,24)	9 (6,92)	0,604
Sibilancias					
Sí		3 (4,23)	5 (2,75)	8 (6,15)	0,305
Tiraje					
Sí		1 (1,41)	5 (2,75)	7 (5,38)	0,315
Tos					
Sí		14 (19,72)	32 (17,58)	30 (23,08)	0,493
Usa O <sub>2</sub>					
Sí		9 (12,68)	45 (24,73)	49 (37,69)	0,000*
Cianosis					
Sí		2 (2,82)	4 (2,20)	5 (3,85)	0,668
Crépitos					
Sí		4 (5,63)	7 (3,85)	10 (7,69)	0,330
Disnea					
Sí		4 (5,63)	3 (1,65)	7 (5,38)	0,115

\* Estadísticamente significativo. DPB = displasia broncopulmonar.

persistentes del desarrollo de la función pulmonar con presencia de tos crónica, sibilancias y uso de medicamentos broncodilatadores, con una alta incidencia de asma a los cinco años.<sup>33-35</sup> En nuestro estudio, aunque la tos y las sibilancias fueron documentadas, no se encontró una alta frecuencia en los pacientes atendidos en consulta, pero el uso de broncodilatadores sí tuvo una frecuencia importante siendo significativa su formulación en los pacientes con DBP.

Los corticoides inhalados se emplearon en nuestro estudio con una alta frecuencia y logramos demostrar que su uso para manejo de la DPB es de gran utilidad. Lo anterior está alineado con lo reportado por el estudio *neurosis*, un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en 40 centros en nueve países europeos que midió el efecto de los corticoides inhalados a largo plazo en 863 recién nacidos prematuros de 23 a 27 semanas, encontrando que la incidencia de DBP fue de 27,8% comparado con 38% en los que no recibieron esta terapia, además demostró que a largo plazo no hubo discapacidad del desarrollo neurológico, sordera o ceguera,<sup>36,37</sup> por lo que recomiendan su uso, dada su actividad antiinflamatoria y menores efectos secundarios que los esteroides sistémicos.<sup>36</sup>

En general, los datos obtenidos muestran frecuencias similares en las variables maternas y del recién nacido reportadas por el estudio de Maya-Barrios et al.<sup>33</sup> realizado en población mexicana de neonatos.

Una de las limitaciones del estudio dado su carácter retrospectivo fue el no poder realizar estimación estadística confiable de variables de importancia en pacientes con DBP, como lo son el uso de surfactante y la presencia de comorbilidad gastrointestinal. Lo anterior debido a que no fue posible establecer con seguridad en la totalidad de la población el uso de surfactante y la realización de pruebas para confirmar la presencia de reflujo gastroesofágico y/o alteración en la mecánica de la deglución, los cuales son parte de las alteraciones gastrointestinales. Lo anterior puede ser debido a un subregistro en las historias clínicas.

La meta con estos pacientes ha sido lograr egresos cada vez más rápidos para que se incorporen lo más pronto posible a un seguimiento ambulatorio adecuado que incluya manejo por parte de un equipo multidisciplinario que lleve a la prevención de enfermedades respiratorias, a lograr un retiro del oxígeno domiciliario de manera temprana y a un seguimiento nutricional, cardiovascular y de neurodesarrollo adecuados, por lo cual venimos trabajando institucionalmente en la constitución de la clínica de DBP con el apoyo de diferentes servicios.

## CONCLUSIONES

La población de pacientes con DBP que fue parte de este estudio se caracterizó por tener principalmente una en-

fermedad grave y moderada que requirió uso prolongado de ventilación mecánica y de terapia con oxígeno. No se encontraron antecedentes maternos, del recién nacido, ni factores ambientales asociados estadísticamente a la gravedad de la DPB. Las alteraciones neurológicas y la hipertensión pulmonar fueron complicaciones significativas en nuestra población. A pesar de la severidad de la DBP, no hubo un alto requerimiento de hospitalizaciones, logrando seguimientos ambulatorios a través de la consulta externa en el Servicio de Neumología, donde el uso de corticosteroide inhalado mostró ser de gran utilidad.

## Agradecimientos

Horacio Márquez González, por su asesoría en el diseño del estudio y Sandra Johanna Echeverry Coral por el análisis estadístico y la asesoría metodológica.

## REFERENCIAS

1. Bernard T. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;5(1):78.
2. Ballard AR, Mallett LH, Pruszynski JE, Cantey JB. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *J Perinatol [Internet].* 2016;36(12):1045-1048. Available in: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.138>
3. Jobe A, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-1729.
4. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet [Internet].* 2016 Apr 30 [cited 2021 Dec 23];387(10030):1827-1836. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616002026>
5. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr.* 2015;169(2):e143676. Available in: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3676>
6. Su B-H, Hsieh W-S, Hsu C-H, Chang J-H, Lien R, Lin C-H. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from Taiwan: Comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(1):46-52.
7. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 1996;20(3):206-209.
8. Bhandari V, Gruen JR, Jang KL, Göpel W, Hallman M, Lavoie PM. Genetics of bronchopulmonary dysplasia: When things do not match up, it is only the beginning. *J Pediatr.* 2019;208:298-299.
9. Lal CV, Bhandari V, Ambalavanan N. Genomics, microbiomics, proteomics, and metabolomics in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018;42(7):425-431.
10. Parad RB, Winston AB, Kalish LA, Gupta M, Thompson I, Sheldon Y, et al. Role of genetic susceptibility in the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2018;203:234-241.e2.
11. Shah PS, Lui K, Sjors G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: an international comparison. *J Pediatr.* 2016;177:144-152.e6.

12. Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner M, Berger TM, Braun J, et al. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. *Pediatrics* [Internet]. 2018;141(5):e20173436. Available in: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3436>
13. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* [Internet]. 2009/08/17. 2009;124(3):e450-458. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706590>
14. Lee JH, Noh OK, Chang YS, Network KN. Neonatal outcomes of very low birth weight infants in Korean neonatal network from 2013 to 2016. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2019;34(5):e40-e40. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718992>
15. Lin H-J, Du L-Z, Ma X-L, Shi L-P, Pan J-H, Tong X-M, et al. Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in the mainland of China: a multi-center study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2015;128(20):2743-2750. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481740>
16. Principi N, Di Pietro G, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2018;16(1):1-13.
17. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Displasia Broncopulmonar en niñas/niños menores de 2 años en el segundo y tercer nivel de atención. [Internet]. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: 2015. p. IMSS-776-15. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-776-15/ER.pdf>
18. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandeali S, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia - Trends over three decades. *Paediatr Child Heal*. 2013;18(2):86-90. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24421662>
19. Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):63-71. Available in: [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(02\)00192-6](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(02)00192-6)
20. Berkelhamer SK, Kim GA, Radder JE, Wedgwood S, Czech L, Steinhorn RH, Schumacker PT. Developmental differences in hyperoxia-induced oxidative stress and cellular responses in the murine lung. *Free Radic Biol Med*. 2014;0:51-60.
21. Subramaniam P, Ho J, Davis P. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD001243.
22. Stoll B, Hansen N, Bell E, Shankaran S, Laptook A, Walsh M, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Sep 1;126(3):443LP-456. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2982806/pdf/nihms248679.pdf>
23. Davidovich N, DiPaolo BC, Lawrence GG, Chhour P, Yehya N, Margulies SS. Cyclic stretch-induced oxidative stress increases pulmonary alveolar epithelial permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(1):156-164.
24. Davidson L, Berkelhamer S. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. *J Clin Med*. 2017;6(1):4. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067830>
25. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud [Internet]. 2009. Available from: [https://docs.mexico.justia.com/federales/ley\\_general\\_de\\_salud.pdf](https://docs.mexico.justia.com/federales/ley_general_de_salud.pdf)
26. D'Angio CT, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Blood cytokine profiles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants. *J Pediatr* [Internet]. 2016;174:45-51.e5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2982806/pdf/nihms248679.pdf>
27. Lum S, Kirkby J, Welsh L, Marlow N, Hennessy E, Stocks J. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J* [Internet]. 2011;37(5):1199LP-1207. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/37/5/1199.full.pdf>
28. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: Incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(1):15-20. Available in: <http://www.jped.com.br/ArtigoDetalhe.aspx?varArtigo=1431&idioma=pt-BR>
29. Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Dirceu Ribeiro J. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(6):550-556. Available in: <http://www.jped.com.br/conteudo/03-79-06-550/ing.asp>
30. Cokyan T. Bronchopulmonary dysplasia frequency and risk factors in very low birth weight infants: a 3-year retrospective study. *North Clin Istanbul* [Internet]. 2019;7(2):124-130. Available in: <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2812%2902081-9>
31. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):115.e1-115.e9.
32. Cherian S, Morris I, Evans J, Kotecha S. Oxygen therapy in preterm infants. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(2):135-141.
33. Maya-Barrios JA, Perdigón-Lagunes J, Torres-Narváez P, Hernández-Delgado L J-El. Frecuencia de factores de riesgo en pacientes con displasia broncopulmonar. *Rev Mex Pediatría*. 2015;82(6):192-6.
34. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):145-157.
35. Pérez-Pérez G, Navarro-Merino M. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y a largo plazo. *AnPediatr*. 2010;72(1):79.e1-79.e16.
36. Pérez-Tarazona S, Rueda-Esteban S, Alfonso-Diego J, Barrio-Gómez De Agüero MI, Callejón-Callejón A, Cortell Aznar I, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *AnPediatr*. 2016;84(1):61.e1-61.e9.
37. Giubergia V, Bauer G, Rentería F, González H, Vila F, Giubergia V, Michelini A, Aguerre V, et al. Seguimiento neumológico de los niños con displasia broncopulmonar al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal Parte 1: Epidemiología, fisiopatología y clínica. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(2):165-172.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses con respecto a la investigación, autoría o publicación. Los autores no hemos recibido fondos o beneficios de la industria o en otros lugares para llevar a cabo este estudio.



# Associated psychological factors to chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review

## Factores psicológicos asociados a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una revisión narrativa

Andrea Hernández-Pérez,<sup>\*,‡</sup> Inés Vargas-Núñez,<sup>‡</sup> Rogelio Pérez-Padilla,<sup>\*,‡</sup> Alejandra Ramírez-Venegas\*

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

‡Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico.

**ABSTRACT.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of global death, and the disease burden is further increased by multiple comorbidities, including some psychological disorders, like anxiety and depression, among others. This interplay between mental health and COPD has become a subject of intense study in recent years. Our objective was to describe the psychological factors associated with COPD, the interplay of factors leading to psychological impacts, and to analyze the effective treatment and intervention alternatives available. A narrative literature search was performed in PubMed and Cochrane Library, by using a snow-ball search technique to identify papers published on the subject. A search was conducted for relevant original articles with emphasis on years 2015-2021. Relevant was the emphasis of a multidisciplinary team to support patients with COPD, experts on psychological factors associated with the disease, especially on anxiety and depression. Treatments available, including psychological interventions demonstrated an improvement in quality of life, adherence to treatments, reduced hospitalizations, symptomatology and exacerbations.

**Keywords:** COPD, mental health, anxiety, depression, psychiatric disorder, risk factors.

**RESUMEN.** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la tercera causa principal de muerte a nivel mundial, y la carga de la enfermedad aumenta por múltiples comorbilidades, incluidos algunos trastornos psicológicos, como ansiedad y depresión, entre otros. Esta interacción entre la salud mental y la EPOC se ha convertido en un tema de intenso estudio en los últimos años. Nuestro objetivo fue describir los factores psicológicos asociados con la EPOC, la interacción de factores que conducen a un impacto en la enfermedad y analizar las alternativas de tratamiento e intervención efectivas disponibles. Se realizó una búsqueda de literatura narrativa en PubMed y Cochrane Library, utilizando una técnica de búsqueda de bola de nieve para identificar artículos publicados sobre el tema. Se realizó una búsqueda de artículos originales relevantes con énfasis en los años 2015-2021. Fue relevante el énfasis de un equipo multidisciplinario de apoyo a los pacientes con EPOC, resulta relevante la evaluación de factores psicológicos asociados a la enfermedad, especialmente ansiedad y depresión. Los tratamientos disponibles, incluidas las intervenciones psicológicas, demostraron una mejora en la calidad de vida, adherencia a los tratamientos, reducción de hospitalizaciones, sintomatología y exacerbaciones.

**Palabras clave:** EPOC, salud mental, ansiedad, depresión, trastorno psiquiátrico, factores de riesgo.

### INTRODUCTION

Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth leading cause of death across the globe, while the World Health Organization (WHO) predicts that COPD will become the third leading cause of death by 2030.<sup>1</sup> Similarly as other chronic conditions, COPD negatively affects

quality of life and the disease burden is further increased by multiple comorbidities, including cardiovascular disease and cerebrovascular disease. Additionally, patients with COPD are two to three times more likely to have problems of mental health than the general population.<sup>2</sup> Patients with comorbid physical and mental ill health are less likely to be identified, diagnosed, and treated.<sup>3</sup>

#### Correspondence:

**Dra. Andrea Hernández-Pérez**

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

**E-mail:** andrea.hde@gmail.com

Received: 10-VI-2021; accepted: 04-X-2021.

**How to cite:** Hernández-Pérez A, Vargas-Núñez I, Pérez-Padilla R, Ramírez-Venegas A. Associated psychological factors to chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 35-40. <https://dx.doi.org/10.35366/105530>

Among patients with COPD, various psychological aspects of functioning have been investigated but so far with little consequence for clinical practice.<sup>4</sup> In the most recent Clinical Practice Guidelines, anxiety and depression are included as frequent comorbidities in COPD and are associated with poor health status and prognosis. Importantly, comorbidities with symptoms also associated with COPD may be overlooked e.g., heart failure and lung cancer (breathlessness) or depression (fatigue and reduced physical activity).<sup>5</sup>

The objective of the present review was to integrate the psychological factors associated with COPD and analyze the effective treatment alternatives available. A search was conducted in January and February 2021 with no language restrictions under the following criteria: [COPD OR chronic obstructive pulmonary disease] [COPD-mental health], [psychopathology-COPD], [depression-depressive disorder COPD], and [anxiety- anxiety disorders COPD] to identify manuscripts related to the objective. Inclusion criteria were the diagnosis of COPD and at least one psychological factor with a clearly indicated assessment. We searched for other potentially relevant studies by screening the reference lists and citations of included studies. Finally, all authors reviewed, analyzed using the GRADE system, and discussed the articles to provide recommendations. We present the following article in accordance with the narrative review reporting checklist.<sup>6</sup>

## Anxiety

The morbidity rate of anxiety in non-hospitalized settings of COPD patients has varied from 13 to 46%, and in hospitalized settings from 10 to 55%.<sup>7</sup>

The coexistence of anxiety disorders and COPD has been shown in a worsening of symptoms, especially the shortness of breath or cough, but also leads to a higher rate of hospital care and increased doses of drugs such as bronchodilators, inhaled corticosteroids, and antibiotics. As an additional result, it causes a higher incidence and severity of adverse effects, accompanied by a worse overall prognosis.<sup>8,9</sup>

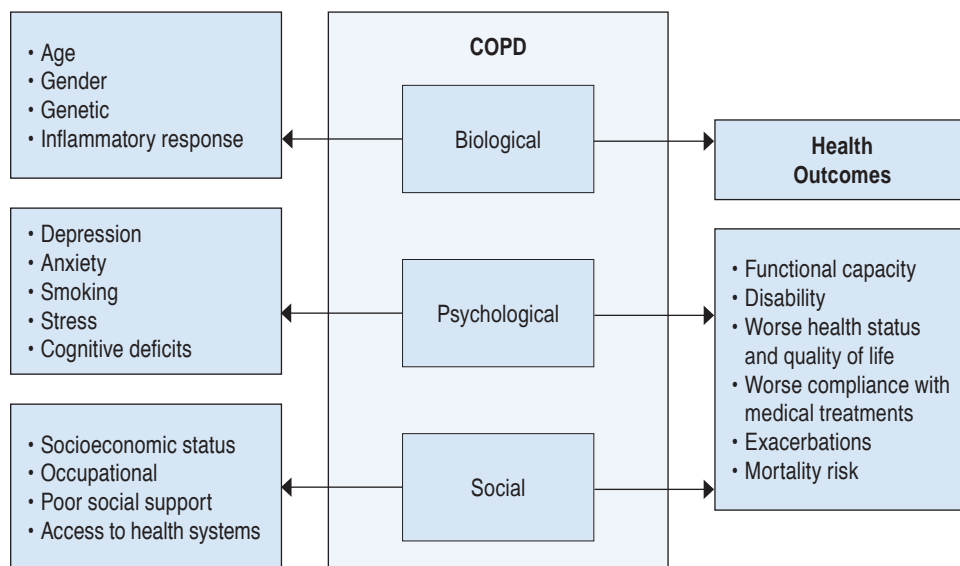
According to the retrospective analysis of a randomized controlled trial found that more than half of trial participants (of a total 1200 responses) reported mood disturbance during the study, participants reported symptoms of anxiety and low mood at least once during the previous 12 months.<sup>10</sup>

The available evidence suggests that less than one-third of COPD patients with anxiety are receiving appropriate treatment. Untreated comorbid anxiety and depression in patients with COPD have devastating consequences, as they tend to overwhelm the coping strategies of COPD patients and their caregivers, and may increase healthcare utilisation.<sup>11</sup>

**Table 1:** Summary of publications regarding the association between psychological factors and pulmonary obstructive chronic disease.

Outcome measures/Reference	Odds ratio - risk ratio - adjusted odds ratio - hazard ratio	Other factors found
Depression and emergency hospital admissions <sup>12</sup>	OR = 2.63; 95% CI (1.48-4.66)	Even mild symptoms and moderate to severe symptoms of depression increase the risk of use of urgent care, these findings are independent of severity of disease and comorbidity of other chronic physical conditions
Depression and attendances at emergency departments	OR = 2.78; 95% CI (1.55-4.99)	
COPD and the likelihood of suicide <sup>13</sup>	OR = 1.90; 95% CI (1.27-2.48)	Similarly, risk factors associated with suicide, such as mental disorders, are underdiagnosed and undertreated
Comorbid depression and risk of mortality <sup>14</sup>	RR = 1.83; 95% CI (1.00-3.36).	COPD increases the risk of developing depression (RR = 1.69; 95% CI 1.45-1.96)
Bipolar disorder and COPD <sup>15</sup> Schizophrenia and COPD <sup>16</sup>	OR 1.55; 95% CI (1.45-1.65) OR 1.57; 95% CI (1.43-1.72)	The most important confounding factor the contribution of which must be evaluated to clarify the nature of the association between COPD and major mental illness is the smoking
Stress with acute care use in COPD	AOR = 2.51; 95% CI (1.06-5.98)	The high stress group had a 2.5-fold increased adjusted odds of acute care use compared to the low stress group
Physical activity-depression in COPD <sup>17</sup> PA-anxiety in COPD	HR = 0.85; 95% CI (0.75-0.95) HR = 0.89; 95% CI (0.79-1.00)	The study found more physically active patients [with higher PA levels equivalent to 2.5 metabolic equivalent tasks (METs), e.g., those who report walking outside vs. those who do not] had 15% and 11% lower risks of developing depression and anxiety, respectively, compared to physically inactive patients

OR = Odds ratio, RR = risk ratio, AOR = adjusted odds ratio, HR = hazard ratio, COPD = pulmonary obstructive chronic disease, PA = physical activity, CI = confidence intervals.



**Figure 1:**

Illustrative model of biopsychosocial factors that interact in pulmonary obstructive chronic disease and its adverse health outcomes. Modified from Latent Health Risk Classes Associated with pulmonary obstructive chronic disease.<sup>22</sup> COPD = pulmonary obstructive chronic disease.

## Depression

In a prospective longitudinal study of 355 patients with COPD it was found that depression was a predictor of emergency care in COPD, independent of severity of disease or physical comorbidity. Even mild symptoms of depression increase the risk of care by more than twofold, and moderate to severe symptoms of depression increase the risk by nearly five times (Table 1).<sup>12</sup>

A systematic review has shown that COPD patients are 1.9 times more likely to commit suicide than people without COPD (Table 1).<sup>13</sup> However, it is well known that the association between clinically relevant depression and COPD is bidirectional: a meta-analysis demonstrated that not only COPD increases the risk of developing depression (relative risk RR, 1.69; 95% CI, 1.45-1.96) but also, depression increases the risk of COPD adverse outcomes and mortality (RR, 1.43; 95% CI, 1.20-1.71) (Table 1).<sup>14</sup> In a similar manner, an association between COPD, schizophrenia and bipolar disorder has been described. A systematic review found that patients suffering from schizophrenia were significantly more likely to have comorbid COPD as were patients suffering from bipolar disorder.<sup>15</sup> It has also been described that acute care use and stress are associated in COPD. These associations are more pronounced in the low-income more high stress population who disproportionately contribute to health care utilization.<sup>16</sup> It has been reported as a protective factor to physical activity, in COPD patients, those who perform a great physical activity are less likely to develop symptoms of depression or anxiety in the long term (Table 1).<sup>17</sup>

Moreover, as a risk factor, the evidence shows that treatment adherence in patients with COPD has a

significant negative correlation with depression. In a study about medication adherence among patients with COPD treated in a primary general hospital during the COVID-19 pandemic showed that COPD with possible depression represented 31% of all cases (191 patients), and possible depression was an independent risk factor for poor treatment adherence over the past two months.<sup>18</sup>

These research data highlight the importance of the proper assessment of the screening tools when measuring depression-anxiety and its appropriate intervention in COPD patients.

## Other psychiatric disorders

In addition to mood disorders, patients with COPD are more susceptible to other psychiatric disorders.

One third of patients with COPD reported post-traumatic stress disorder (PTSD) symptoms and met criteria for PTSD. In a study with multivariable analysis model, the presence of two or more exacerbations led to a near twofold increase in the prevalence of post-traumatic stress symptoms related to PTSD (PR, 1.71;  $p = 0.015$ ) specially in those requiring hospitalization (PR, 1.13;  $p = 0.030$ ). Overall, these findings suggest that psychological domains should be addressed along with exacerbations in COPD patients.<sup>19</sup>

Moreover, a study demonstrated a reduced survival in COPD if psychiatric comorbidity was present including substance addiction, schizophrenia, bipolar affective disorder, depressive episode, depressive disorder, anxiety episode, behavioral syndromes associated with physiological disturbances and disorders of personality.<sup>20</sup>

An high score on the type A personality scale, and an increase in risk propensity were associated with dyspnea,

and a decrease in empathy score was predictor of number of infections in men with COPD.<sup>21</sup>

The biopsychosocial factors associated with COPD and their associated adverse health outcomes are illustrated in *Figure 1*, modified from latent health risk classes associated with COPD.<sup>22</sup> *Figure 2* shows some of the most common symptoms in COPD with their associated psychological factors, based on comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease.

### Psychological interventions for patients with COPD

The first-line treatment recommended in the COPD clinical practice guidelines is cognitive behavioral therapy (CBT). The CBT has recollected scientific evidence related to its effectiveness and has proven to be a cost-effective alternative. A meta-analysis and systematic review which analyzed randomized controlled trials to evaluate the effect of CBT on anxiety and depression in patients with COPD, showed that CBT can effectively improve anxiety and depression, CBT can change patients' wrong cognitive ideas through communication and emotional management, eliminate patients' negative emotions such as negative pessimism and low self-esteem, help patients form a healthy lifestyle and improve their quality of life.<sup>23</sup>

According to a meta-analysis CBT can serve as a complementary therapy to improve anxiety, depression, visits to emergency departments and quality of life in COPD patients and deserves more widespread application in clinical practice.<sup>24</sup>

A Cochrane review analyzing the benefits of psychological therapies for the treatment of anxiety disorders in patients with COPD pointed out that studies were heterogeneous, treatment efficacy was inconclusive, and overall quality of evidence was low.<sup>25</sup> Therefore, well-controlled randomized trials are needed. In another more recent Cochrane review indicated that psychological therapies (using a CBT-based approach) may be effective for treating COPD-related depression; the patients improved more in the intervention (CBT) groups compared to: 1) no intervention (attention placebo or standard care), 2) educational interventions, and 3) a co-intervention (pulmonary rehabilitation). However, the effect sizes were small and quality of the evidence very low due to clinical heterogeneity and risk of bias.<sup>26</sup>

Group psychological treatments, aimed at improving functional social support, have been found to promote expansion in peer networks, since social comparison and interaction with other people with COPD offer learning opportunities, a sense of validation of the lived experience and an opportunity to make new friends, promoting the sense of belonging and identity to a group.<sup>27</sup>

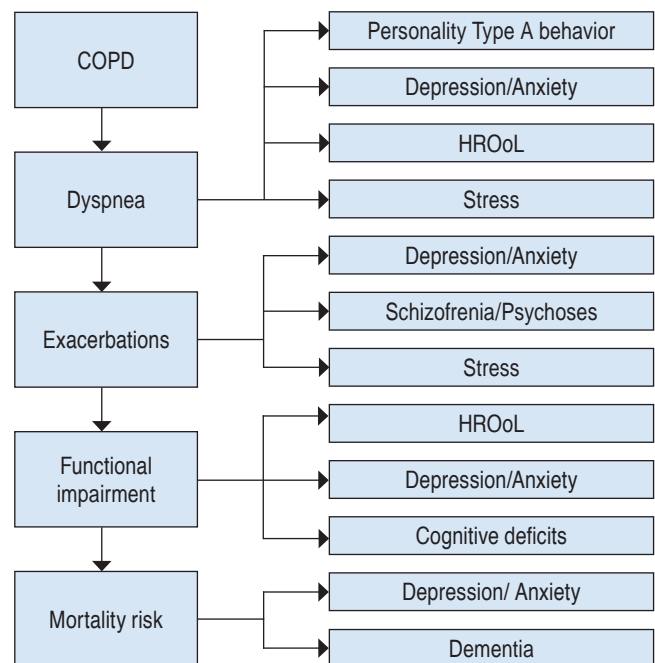
In a randomized controlled trial conducted by Farver-Vestergaard et al.,<sup>28</sup> on a group intervention that integrates

mindfulness meditation with elements of cognitive-behavioral therapy, called mindfulness-based cognitive therapy for patients with COPD; was shown to be capable of achieving a statistically significant and lasting effect on psychological distress, indicating that it may be an effective complement to standard programs for patients with COPD.

The National Institute for Clinical Excellence (NICE) advises clinicians to 'ask people with COPD if they experience breathlessness, as they find it frightening. If they do, consider including a cognitive behavioral component in their self-management plan to help them manage anxiety.'<sup>29</sup>

On the other hand, a meta-analysis examined the efficacy of digital interventions on the outcomes of psychological comorbidities (depression and anxiety) related to a specific group of chronic diseases in adult populations (cardiovascular disease, stroke, diabetes, and COPD) revealing an overall moderate and significant effect on the depression outcome. However the effect on anxiety was small and non-significant.<sup>30</sup>

A survey eliciting clinician and patient perspectives on what is appropriate for ongoing health crisis, involved clinicians (n = 55) and patients with COPD (n = 19) and respondents agreed that there are activities appropriate for remote provision such as: planned activities (gathering patient information on COPD and health status, providing counseling on smoking cessation, and providing education



**Figure 2:** A proposed mapping of pulmonary obstructive chronic disease symptomatology and psychological factors associated (based on comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease). COPD = pulmonary obstructive chronic disease.



on COPD or developing a self-management plan) and urgent care activities (triaging patients for face-to-face care and initiating use of rescue packs).<sup>31</sup>

## CONCLUSIONS

Psychological comorbidities are very common in COPD, and adversely affect well-being, and quality of life. Multidisciplinary interventions including nurses, psychologists, rehabilitators, occupational therapists, home care services especially working as a team are effective in improving the condition of patients and the prognosis of evolution.

Still to be defined is to measure the impact of comprehensive care of patients with COPD, in quality of life, in prevention of exacerbations, reduction of dyspnea, adherence to treatment and survival. Thus, awareness of the importance of timely screening for these conditions should be promoted among clinicians and heightened attention should be paid to modifiable risk factors.

Psychosocial factors related to COPD should be considered for comprehensive care. Clinicians should strengthen patient supervision and monitoring; encourage integrated medical teams including pharmacists, nurses, and psychologists; and improve disease management, as well consider humane and empathetic care with patients, further studies are needed and should be focused on enhancement of adjustment to illness, preserving mental health and quality of life related to health.

## Acknowledgments

We thank the Council of Science and Technology Mexico (CONACYT) for a doctoral grant that AH-P received [granter number: 286181].

## REFERENCES

1. WHO | Burden of COPD. [Accessed January 24, 2021] Available in: <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
2. Divo M, Celli BR. Multimorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):405-419. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.002.
3. Management of Physical Health Conditions in Adults with Severe Mental Disorders WHO GUIDELINES.
4. Rzadkiewicz M, Nasiłowski J. Psychosocial interventions for patients with severe COPD-an up-to-date literature review. *Med.* 2019;55(9):597. doi: 10.3390/medicina55090597.
5. 2021 GOLD Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [Accessed January 16, 2021] Available in: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>
6. Green BN, Johnson CD, Adams A. Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. *J Chiropr Med.* 2006;5(3):101-117. doi: 10.1016/S0899-3467(07)60142-6.
7. Yohannes AM, Kaplan A, Hanania NA. Anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease: recognition and management. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(2):S11-S18. doi: 10.3949/ccjm.85.s1.03.
8. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *Int J COPD.* 2014;9:315-330. doi: 10.2147/COPD.S53255.
9. Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Motowidło U, Uchmanowicz B, Chabowski M. Assessment of illness acceptance by patients with COPD and the prevalence of depression and anxiety in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(1):963. doi: 10.2147/COPD.S102754.
10. Whelan ME, Velardo C, Rutter H, Tarassenko L, Farmer AJ. Mood monitoring over one year for people with chronic obstructive pulmonary disease using a mobile health system: Retrospective analysis of a randomized controlled trial. *JMIR mHealth uHealth.* 2019;7(11):e14946. doi: 10.2196/14946.
11. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2014;23(133):345-349. doi: 10.1183/09059180.00007813.
12. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J COPD.* 2019;14:1343-1353. doi: 10.2147/COPD.S179109.
13. Sampaio MS, Vieira W de A, Bernardino Í de M, Herval ÁM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2019;151:11-18. doi: 10.1016/j.rmed.2019.03.018.
14. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144(3):766-777. doi: 10.1378/chest.12-1911.
15. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence of comorbid chronic obstructive pulmonary disease in individuals suffering from schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2018;15(6):612-620. doi: 10.1080/15412555.2019.1572730.
16. Parekh TM, Cherrington AL, Bhatia S, et al. The association of low income and high stress with acute care use in COPD patients. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020;7(2):107-117. doi: 10.15326/jcopdf.7.2.2019.0165.
17. Yu T, Ter Riet G, Puhan MA, Frei A. Physical activity and risk of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *npj Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):36. doi: 10.1038/s41533-017-0034-x.
18. Zhang H-Q, Lin J-Y, Guo Y, Pang S, Jiang R, Cheng QJ. Medication adherence among patients with chronic obstructive pulmonary disease treated in a primary general hospital during the COVID-19 pandemic. *Ann Transl Med.* 2020;8(18):1179-1179. doi: 10.21037/atm-20-6016.
19. Teixeira PJZ, Porto L, Kristensen CH, Santos AH, Menna-Barreto SS, Do Prado-Lima PAS. Post-traumatic stress symptoms and exacerbations in COPD patients. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015;12(1):90-95. doi: 10.3109/15412555.2014.922063.
20. Sikjær MG, Løkke A, Hilberg O. The influence of psychiatric disorders on the course of lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis. *Respir Med.* 2018;135:35-41. doi: 10.1016/j.rmed.2017.12.012.
21. Witusik A, Mokros L, Kuna P, Nowakowska-Domagala K, Antczak A, Pietras T. Type a behavior pattern, impulsiveness, risk propensity, and empathy as predictors of dyspnea and number of infections in men

- with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Med Sci Monit.* 2018;24:3832-3839. doi: 10.12659/MSM.907742.
22. Stollefson M, Wang MQ, Balanay JAG, Wu R, Paige SR. Latent health risk classes associated with poor physical and mental outcomes in workers with copd from central Appalachian U.S. States. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):1-18. doi: 10.3390/ijerph17186798.
  23. Zhang X, Yin C, Tian W, Lu D, Yang X. Effects of cognitive behavioral therapy on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Respir J.* 2020;14(10):891-900. doi: 10.1111/crj.13226.
  24. Ma RC, Yin YY, Wang YQ, Liu X, Xie J. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;38. doi: 10.1016/j.ctcp.2019.101071.
  25. Usmani ZA, Carson K V., Heslop K, Esterman AJ, De Soyza A, Smith BJ. Psychological therapies for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(3):CD010673. doi: 10.1002/14651858.CD010673.pub2.
  26. Pollok J, Van Agteren JEM, Esterman AJ, Carson-Chahhoud K V. Psychological therapies for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(3): CD012347. doi: 10.1002/14651858.CD012347.pub2.
  27. Russell S, Ogunbayo OJ, Newham JJ, et al. Qualitative systematic review of barriers and facilitators to self-management of chronic obstructive pulmonary disease: Views of patients and healthcare professionals. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):1-13. doi: 10.1038/s41533-017-0069-z.
  28. Farver-Vestergaard I, O'Toole MS, O'Connor M, et al. Mindfulness-based cognitive therapy in COPD: A cluster randomized controlled trial. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1702082. doi: 10.1183/13993003.02082-2017.
  29. Hopkinson NS, Molyneux A, Pink J, Harrisingh MC. Chronic obstructive pulmonary disease: Diagnosis and management: Summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;366. doi: 10.1136/bmj.l4486.
  30. Maisto M, Diana B, Di Tella S, et al. Digital interventions for psychological comorbidities in chronic diseases-a systematic review. *J Pers Med.* 2021;11(1):1-14. doi: 10.3390/jpm11010030.
  31. Wu F, Burt J, Chowdhury T, et al. Specialty COPD care during COVID-19: Patient and clinician perspectives on remote delivery. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1): e000817. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000817.

**Conflict of interest:** The authors declare to have no conflict of interest directly or indirectly related to the manuscript contents.

**Funding:** This research has not received any specific grant from agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.



# Los ácidos grasos poliinsaturados y sus derivados regulan infecciones respiratorias

## Polysaturated fatty acids and their derivatives regulate respiratory infections

Andy Ruiz,<sup>\*,‡</sup> Aida Susana Romero-García,<sup>‡</sup> Raúl Mancilla-Jiménez,<sup>‡</sup> Esmeralda Juárez<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, CDMX, México;

<sup>‡</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México.

**RESUMEN.** La regulación de la inflamación es un proceso fisiopatológico complejo que depende de la producción de lípidos oxigenados derivados de los ácidos grasos poliinsaturados esenciales, como el omega-3 y el omega-6, entre los que se encuentran las lipoxinas, resolvinas y protectinas, denominados mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación (SPM, del inglés *specialized pro-resolving lipid mediators*). La actividad de éstos se asocia con el control de procesos respiratorios infecciosos al modular la producción de citocinas proinflamatorias, evitar el daño por necrosis asociado a la inflamación, disminuir cargas microbianas y promover la regeneración de los tejidos. En este trabajo revisamos los aspectos bioquímicos, inmunológicos y fisiopatológicos de los SPM en la regulación de la inflamación en infecciones respiratorias.

**Palabras clave:** Ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, inflamación, infecciones respiratorias, mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación.

### INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales (PUFA, del inglés *polyunsaturated fatty acids*), como el omega-3, se obtienen de fuentes ricas de pescado, salmón, nueces y semillas de lino, mientras que las fuentes ricas en omega-6 incluyen aceites vegetales de maíz, cártamo, girasol, soja y algunos productos animales.<sup>1-3</sup>

El estudio de los PUFA ha incrementado por su participación en la regulación de respuestas inflamatorias,

**ABSTRACT.** The regulation of inflammation is a complex pathophysiological process that depends on the production of oxygenated lipid derivatives essential polyunsaturated fatty acids, like omega-3 and omega-6, among which are the lipoxins resolvins and protectins, called specialized pro-resolving lipid mediators (SPM). Their activity is associated with the control of respiratory infection processes to modulate the production of proinflammatory cytokines, avoiding damage due to inflammation-associated necrosis, reducing microbial loads, and promoting tissue remodeling. Therefore, we review some of the biochemical, physiological and immunological aspects of SPM in the regulation of inflammation in respiratory infections.

**Keywords:** Eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, inflammation, respiratory infections, specialized pro-resolving lipid mediators.

como la producción de mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación (SPM, del inglés *specialized pro-resolving lipid mediators*). Los SPM derivados de los PUFA como el ácido linoleico (C18:  $\Delta 2$ , n-6), ácido araquidónico (AA, C20:  $\Delta 4$ , n-6), ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:55,8,11,14,17) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:64,7,10,13,16,19) son generados a partir de reacciones enzimáticas mediadas por lipooxigenasas (LOX) y/o ciclooxigenasas (COX), que incluyen protectinas y resolvinas de la serie D, derivadas del DHA, resolvinas de la serie E, derivadas del EPA, y lipoxinas, derivadas del AA, como se muestra en la *Figura 1*.<sup>4-9</sup>

Tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, los SPM promueven el aclaramiento bacteriano al estimular la producción de péptidos antimicrobianos,<sup>7,10</sup> incrementan la actividad fagocítica de los macrófagos<sup>11-13</sup> y disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias. Además, ayudan en la reparación tisular, aumentan las defensas del hospedero y mejoran su supervivencia.<sup>14,15</sup>

Se tiene evidencia de que las infecciones respiratorias se ven afectadas por el estado nutricional del paciente, el

#### Correspondencia:

**Dra. Esmeralda Juárez**

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

**Correo electrónico:** esmeraldajc@yahoo.com

Recibido: 30-VIII-2021; aceptado: 31-III-2022.

**Citar como:** Ruiz A, Romero-García AS, Mancilla-Jiménez R, Juárez E. Los ácidos grasos poliinsaturados y sus derivados regulan infecciones respiratorias. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 41-51. <https://dx.doi.org/10.35366/105531>

estado metabólico, la medicación, las complicaciones y el curso de la enfermedad pulmonar propiamente dicha,<sup>16-22</sup> por lo que lograr el equilibrio entre los efectos protectores y perjudiciales de la respuesta inmune pueden ayudar a disminuir la morbimortalidad y las complicaciones en infecciones respiratorias. Por lo tanto, investigar los aspectos bioquímicos, inmunológicos y fisiopatológicos de los PUFA y sus derivados ayudarán a vislumbrar rutas, vías de administración y formulaciones nutricionales que ayuden a seleccionar estrategias para erradicar a los patógenos de vías respiratorias.

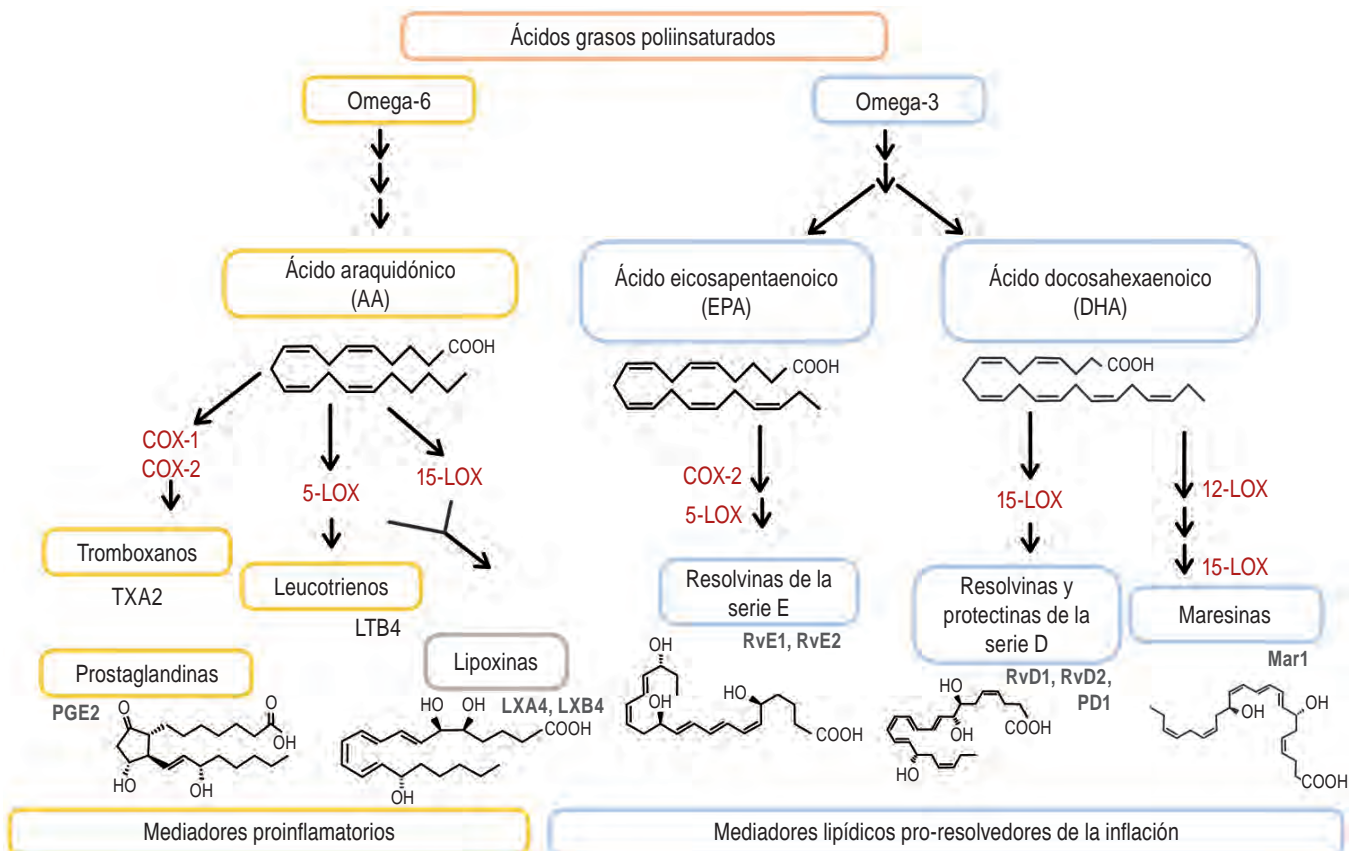
### PAPEL FISIOLÓGICO DE LOS SPM

Las acciones biológicas de los SPM están mediadas por la activación de receptores afines. La señalización inicia localmente por los receptores asociados a proteínas G específicos (GPCR, por sus siglas en inglés *G protein-coupled receptors*) que se expresan en diferentes tipos de células (células polimorfonucleares [PMN], células dendríticas, monocitos, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos, adipocitos, etcétera) y promueven selectividad tisular, ejer-

ciendo su acción ante respuestas extracelulares. En la [Tabla 1](#) se muestran algunos de los receptores SPM encontrados hasta el momento, así como sus agonistas, antagonistas y genes reguladores.<sup>23-30</sup>

ALX fue el primer receptor identificado, éste es activado por ligandos endógenos afines, incluidos la lipoxina A4 (LXA4) y las resolvinas D1 y D3 (RvD1 y RvD3), así como las desencadenadas por aspirina (AT-LXA4, AT-RvD1). RvD1 activa al receptor GPR32 que conduce a la regulación de varios micro-ARN (miRNA) involucrados en la orquestación de la inflamación aguda, incluidos miR-(miRNA)146b, miR-208a y miR-219. Este receptor también media las acciones biológicas de RvD5 en el contexto de infecciones bacterianas, por lo que su activación por RvD5 conduce a una mayor fagocitosis bacteriana en los macrófagos humanos y a una baja regulación de varios genes proinflamatorios, incluidos NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa).<sup>31,32</sup>

El efecto biológico de las resolvinas está mediado por los receptores ALX, FPR2, DRV1, GPCR32, DRV2, GPCR18,



**Figura 1:** Biosíntesis de los mediadores lipídicos proinflamatorios y pro-resolvedores de la inflamación.

**Tabla 1:** Receptores, genes y agonistas de los *specialized pro-resolving lipid mediators* en diversas células.

SPM	Receptores GPCR	Gen	Antagonista	Célula
RvD1	ALX, ALX/FPR2, FPR2, DRV1, GPCR32/ ALX	GPCR32	–	PMN, CD, monocitos, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos
RvD2	DRV2, DRV/GPCR2, DRV2/GPCR18, GPCR18	–	–	NK, PMN, linfocitos, monocitos, macrófagos, células epiteliales
RvD3	ALX, DRV1	–	–	Linfocitos, PMN, monocitos, macrófagos
RvD5	DRV1, DRV1/GPCR32	GPCR32	–	PMN
AT-RvD1	ALX/FPR2	–	–	NK, PMN, linfocitos, monocitos, macrófagos, células epiteliales
RvE1	ChemR23, ERV	CMKLR1	BLT1	PMN, monocitos, macrófagos
RvE2	ERV1/ChemR23	CMKLR1	BLT1	Monocitos, macrófagos
LXA4	ALX, FPR2	FPR2	CB1	Linfocitos, NK, PMN, linfocitos, monocitos, macrófagos, células epiteliales
AT-LXA4	ALX, DRV1/GPCR32	GPCR32	–	NK, PMN, linfocitos, monocitos, macrófagos, células epiteliales
Mar1	–	–	BLT1	PMN, monocitos, macrófagos

SPM = mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación (*specialized pro-resolving lipid mediators*); GPCR = receptores asociados a proteínas G (*G protein-coupled receptors*); RvD1 = resolvin D1; ALX = receptor de lipoxinas (*lipoxins receptor*); FPR2 = receptor de péptidos N-formilo 2 (*N-formyl peptide receptor 2*); PMN = células polimorfonucleares; GPCR32 = receptor 32 asociado a proteína G (*G protein-coupled receptor 32*); CD = células dendríticas; RvD2 = resolvin D2; DRV2 = receptor de resolvin D2 (*resolvin D2 receptor*); DRV = receptor de resolvinas de la serie D (*D-series resolvin receptor*); GPCR2 = receptor 2 asociado a proteína G (*G protein-coupled receptor 2*); GPCR18 = receptor 18 asociado a proteína G (*G protein-coupled receptor 18*); NK = células asesinas naturales (*natural killer*); RvD3 = resolvin D3; DRV1 = receptor de resolvin D1 (*resolvin D1 receptor*); RvD5 = resolvin D5; AT-RvD1 = resolvin D1 desencadenada por aspirina (*aspirin-triggered resolvin D1*); RvE1 = resolvin E1; ERV = receptor de resolvinas de la serie E (*E-series resolvins receptor*); CMKLR1: receptor quimera similar a quimiocina 1 (*chemerin chemokine-like receptor 1*); RvE2 = resolvin E2; ERV1 = receptor de resolvin E1 (*resolvin E1 receptor*); LXA4 = lipoxina A4; CB1 = receptor cannabinoide tipo 1 (*cannabinoid receptor type 1*); AT-LXA4 = lipoxina A4 desencadenada por aspirina; Mar1 = maresina 1.

ChemR23 o ERV1. Se ha demostrado que RvD1 inhibe el NF- $\kappa$ B canónico (p65/p50) y la activación de la vía NF- $\kappa$ B no canónica (p50/p50), lo que conduce a la inhibición de apoptosis y bloqueo en la producción de citocinas proinflamatorias, reduciendo la migración transendotelial de PMN, aumentando la actividad de los macrófagos, lo que resulta en la eliminación de células apoptóticas.<sup>33</sup> Por otra parte, RvD1 es capaz de activar PPAR $\gamma$  (receptor de peroxisoma proliferador activado gamma) y suprimir la degradación de NF- $\kappa$ B vía p65.<sup>34</sup>

Algunos estudios han demostrado que RvD2 activa el receptor DRV2/GPCR18 controlando las funciones de fagocitos tanto en humanos como en ratones para dichos receptores, donde infecciones bacterianas fueron controladas, mejorando la supervivencia en murinos y brindando protección de órganos, mientras que estas acciones fueron mermadas en ratones transgénicos Knockout (KO) para DRV2.<sup>35</sup>

En el caso de RvE1, se ha demostrado que tiene una función como agonista para ChemR23/ERV y antagonista para el receptor LTB4 (BLT1) en PMN. Siendo capaz de inhibir el anión superóxido de PMN en respuesta al TNF- $\alpha$  o al péptido bacteriano N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MetLeuPhe), además estimula la fagocitosis de PMN

apoptóticos por macrófagos. Mientras que en un modelo de periodontitis de conejo, la administración de RvE1 dio lugar a la regeneración de tejidos dañados, incluyendo hueso, en comparación con el uso de aspirina o esteroides como la dexametasona, inhibió selectivamente el tromboxano, demostrando su capacidad de ejercer efectos antiinflamatorios.<sup>26</sup>

Las evaluaciones de las concentraciones de los SPM en el organismo se realizan mediante técnicas de alta resolución estructural como cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS, del inglés *liquid chromatography-mass spectrometry*), metabololipidómica y espectroscopia UV. La información reportada a la fecha, sugiere que los niveles basales de los SPM están en los intervalos submicromolar y nanomolar.<sup>23,29,30,34,36,37</sup> Shivakoti et al.<sup>38</sup> realizaron un estudio comparativo de las concentraciones de algunos SPM, donde determinaron que pacientes australianos diabéticos (DM) presentaban concentraciones más altas de RvD1, RvD2, RvE1, RvE2 y Mar1 en suero, en comparación con pacientes con tuberculosis (TB) y pacientes con TB y diabetes (TB-DM), lo que indica que la infección promueve un desbalance entre estos mediadores lipídicos, dando pie a considerar los niveles de SPM como biomarcadores de enfermedad.

## SPM EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS

El sistema respiratorio humano suele dividirse en vías respiratorias superiores y bajas. Las vías respiratorias superiores incluyen cavidades nasales, cavidad oral, senos paranasales, nasofaringe y laringe (que juegan un rol importante en la eliminación de partículas). Las vías respiratorias bajas incluyen la tráquea, bronquios principales, bronquios terminales y bronquios respiratorios, así como los alvéolos.<sup>39,40</sup> Las infecciones pueden afectar a ambas vías respiratorias, siendo las más frecuentes la rinosfaringitis aguda (resfriado común, ocasionado por rinovirus, coronavirus y el virus respiratorio sincitial [VRS]), y más raramente por enterovirus, influenza y parainfluenza).<sup>41-47</sup> En modelos murinos se ha demostrado que la infección por virus de la influenza H5N1 causa una desregulación en la expresión y señalización de SPM, tales como las lipoxinas,<sup>48</sup> mientras que la administración exógena de PD1 logra inhibir la infección de este virus mejorando la supervivencia y función pulmonar.<sup>49</sup> Por otra parte, Ramón et al.<sup>50</sup> demostraron un efecto coadyuvante con la administración del ácido 17(S)-hidroxidocosahexaenoico (17-HDHA) tras la vacunación contra la influenza, al incrementar significativamente los niveles de anticuerpos anti-H1N1 en suero, así como el número de células B en médula ósea de murinos.

Otras de las infecciones frecuentes son la faringoamigdalitis (inflamación de las membranas orofaríngeas y amígdalas palatinas, ocasionada comúnmente por adenovirus, parainfluenza, virus de Epstein-Barr, Cocksackievirus y *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico del grupo A)<sup>43,44,51-53</sup> y la rinosinusitis (inflamación de la mucosa que reviste los senos paranasales, ocasionada por *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Bacteroides* sp. y *Fusobacterium* sp.).<sup>51,54,55</sup> En un modelo de infección con *H. influenzae* se ha encontrado que la administración de AT-RvD1 regula el transporte de leucocitos al pulmón, incrementando la fagocitosis de neutrófilos por macrófagos y reduciendo los niveles de la interleucina 6 (IL-6) y TNF- $\alpha$ .<sup>56</sup>

Por otra parte, la permeabilidad del epitelio alveolar puede desencadenar una respuesta inflamatoria por la entrada de diferentes agentes exógenos y endógenos que pueden estimular de forma persistente al organismo, lo que implica un reto para el mantenimiento de la homeostasis y la resolución de la inflamación.

Algunos microorganismos tienen la capacidad de establecerse de forma crónica como *Mycobacterium tuberculosis*, causante de TB, que maneja las cifras más altas de muertes por enfermedad infecciosa en todo el mundo después del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>57-59</sup> En un modelo experimental de ratones deficientes en la 5-lipoxygenasa (5-LO, enzima encargada de la producción de lipoxinas), parece tener un mejor control de la infección

por *M. tuberculosis* en comparación con ratones silvestres infectados con *M. tuberculosis* tratados con un inhibidor de la 5-LO, donde estos últimos tuvieron una mayor mortalidad y mayor carga bacteriana. Estos resultados sugieren que el control de la infección está relacionada con la producción de leucotrienos (vía proinflamatoria) más que por la producción de lipoxinas (vía antiinflamatoria).<sup>60</sup> Mientras que en otro modelo *in vitro* de macrófagos humanos infectados con la cepa virulenta Mtb H37Rv tratados exógenamente con RvD1 y Mar1 se indujo la expresión de péptidos antimicrobianos como BPI (*bactericidal permeability-increasing protein*) y la catelicidina humana LL37, regulando la producción de TNF- $\alpha$  y controlando el crecimiento intracelular de Mtb.<sup>10</sup> Estas investigaciones nos muestran estrategias que pueden llegar a utilizarse para apoyar el tratamiento actual de la TB, ya sea por suplementación de los precursores de los SPM como DHA/EPA o por administración exógena de los propios SPM.

Dentro de otros agentes externos que pueden causar afecciones respiratorias están los alérgenos (p. ej., las proteínas Derp2, presentes en las heces de los ácaros del polvo), partículas no degradables (como el asbesto) e incluso los cristales de partículas endógenas (p. ej., el colesterol),<sup>61-63</sup> sin dejar de lado el humo del cigarro, asociado a enfermedades respiratorias crónicas, cardiovasculares y tumorales, que afectan la capacidad fagocítica de los macrófagos.<sup>39,64-68</sup> Algunas investigaciones han demostrado que análogos de prostaglandinas y lipoxinas tienen propiedades físico-químicas que mejoran el uso de los glucocorticoides, ya que una disminución de estos últimos mejoran los efectos adversos, así como la resistencia a los esteroides en asma.<sup>69-71</sup> Además, en un modelo de asma alérgica, se determinó que la administración de algunos activadores como TLR7 (*toll like receptor 7*) incrementaban los SPM derivados del DHA como PD-1, 17-HDHA y 14-HDHA ayudando al control de la eosinofilia caracterizada en este modelo animal, así como en otro modelo por administración intraperitoneal de RvE1.<sup>72,73</sup>

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRN), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la lesión pulmonar aguda (ALI, *acute lung injury*) y el asma, son afecciones del sistema respiratorio que presentan altas incidencias, morbilidad y mortalidad. La EPOC es caracterizada por la limitación del flujo aéreo y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas o a gases. El humo del tabaco es el principal factor de riesgo,<sup>74-76</sup> le sigue la contaminación del aire,<sup>77,78</sup> la exposición laboral a polvos y productos químicos, la recurrencia de infecciones respiratorias durante la niñez o la predisposición genética. Algunos estudios en modelos murinos se han enfocado en la administración exógena de LXA4, ya que este SPM compite con las proteínas amiloides séricas A (SAA, *Serum amyloid A*) por los GPCR FPRR/ALX, SAA incrementa considerablemente en infecciones y está

**Tabla 2:** Acción de los *specialized pro-resolving lipid mediators* en diferentes modelos experimentales.

SPM	Célula o modelo de estudio	Acción	Referencias
Mar1	Células epiteliales bronquiales	Reducción de IL-6, TNF- $\alpha$ e IL-8, disminución de la acumulación de neutrófilos	13
	Macrófagos humanos	Induce la expresión de BPI, regula la producción de TNF- $\alpha$ e induce el control del crecimiento intracelular de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10
AT-RvD1	Células epiteliales bronquiales	Modula la activación de células de lavado broncoalveolar inducidas por LPS y la respuesta inmune del ácaro <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	95
RvE1	Modelos murinos de neumonía	Reduce IL-1 $\beta$ , IL-6, infiltración de PMN, mejora la supervivencia y disminuye las cargas bacterianas	11
	Modelos murinos de enfermedad crítica	Inhibe la translocación y la activación de NF- $\kappa$ B (p65)	96
RvD1	Modelo murino	En infecciones por <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> limita la infiltración de PMN, ayuda al aclaramiento bacteriano y aumenta la resolución de la infección	97
	Modelo murino	En ratones expuestos a largo plazo al humo del cigarrillo, redujo enfisema y el agrandamiento del espacio aéreo, así como la inflamación, el estrés oxidativo y la muerte celular	12
	Macrófagos alveolares humanos	En macrófagos alveolares humanos de pacientes con EPOC y sin EPOC disminuyeron los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$ , mientras que aumentó la fagocitosis y promovió un fenotipo de macrófagos M2	68,98
	Macrófagos humanos	Induce la expresión de BPI e LL37, regula la producción de TNF- $\alpha$ e induce el control del crecimiento intracelular de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10
PD1	Eosinófilos humanos	Pacientes con deterioro PD1 contribuyen a la persistencia asmática severa y gravedad de la enfermedad, disminuyen las moléculas de adhesión (CD11b y L-selectina), disminuye la quimiotaxis	96
LXA4	Sueros y modelos murinos	Regulan negativamente las respuestas protectoras de linfocitos Th1 contra la infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
DHA, EPA y ALA	Fibroblastos pulmonares humanos y línea celular bronquial (BEAS-2B)	Provocan una amplificación de las respuestas inflamatorias a los componentes virales y bacterianos, con producción de IL-6 y CXCL8	15

SPM = mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación (*specialized pro-resolving lipid mediators*); Mar1 = maresina 1; IL-6 = interleucina 6; v TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*); IL-8 = interleucina 8; BPI = proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (*bactericidal/permeability-increasing protein*); AT-RvD1 = resolvin D1 desencadenada por aspirina; LPS = lipopolisacárido; RvE1 = resolvin E1; IL-1 $\beta$  = interleucina 1 $\beta$ ; PMN = células polimorfonucleares; NF- $\kappa$ B = factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (*nuclear factor- $\kappa$ B*); RvD1 = resolvin D1; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LL37 = catelicidina; PD1 = protectina D1; LXA4 = lipoxina A4; DHA = ácido docosahexaenoico (*docosahexaenoic acid*); EPA = ácido eicosapentaenoico; ALA = ácido  $\alpha$ -linolénico ( *$\alpha$ -linolenic acid*); CXCL8 = quimiocina 8 (del inglés *Chemokine [C-X-X motif] ligand 8*).

relacionado en el reclutamiento excesivo de neutrófilos en EPOC, por lo tanto, ambos actúan como antagonistas, lo que puede ayudar a prevenir la inflamación crónica y el enfisema pulmonar.<sup>75,76,79</sup>

Por otra parte, el SDRN, el SDRA y ALI son enfermedades relacionadas con el sistema surfactante pulmonar, pero también ocurren con mayor frecuencia en el contexto de neumonía, sepsis, aspiración de contenido gástrico o trauma severo, a diferencia del asma, considerada como un trastorno inflamatorio heterogéneo altamente prevalente de las vías respiratorias por inflamación ocasionada por diversos alérgenos.<sup>80-82</sup> Eickmeier et al.<sup>83</sup> encontraron

que la administración de AT-RvD1 en un modelo murino de ALI disminuyó la cantidad de neutrófilos del líquido de lavado broncoalveolar, mejoró la integridad de la barrera epitelial y endotelial, disminuyó significativamente los niveles de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como la translocación nuclear de p65 fosforilada por NF- $\kappa$ B, por lo que este SPM podría funcionar también para el SDRN y SDRA.

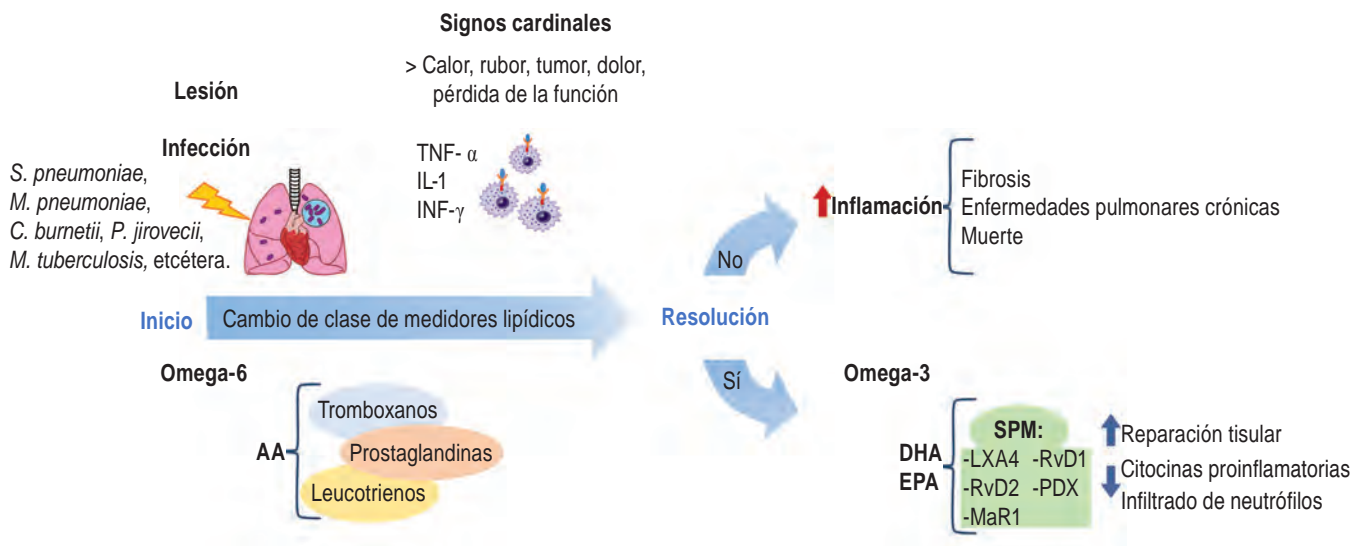
En la actualidad, la enfermedad de COVID-19 ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2, ha impulsado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para combatir la gravedad de la enfermedad, enfocándose en la eliminación

de las respuestas exacerbadas por producción de citocinas proinflamatorias,<sup>84</sup> donde algunos grupos se enfocaron en los precursores de los SPM, como la suplementación del PUFA omega-3, encontrando mejoras en algunos parámetros de la función respiratoria y renal de pacientes críticos con COVID-19 evaluados durante un mes, en comparación con pacientes sin suplementación.<sup>85</sup> La evaluación de los niveles de algunos SPM en pacientes diagnosticados con COVID-19 mostró que pacientes críticos presentaban concentraciones más bajas de los SPM que quienes fueron dados de alta.<sup>86,87</sup> Recchiuti *et al.*<sup>88</sup> encontraron en un modelo *in vitro* de macrófagos con o sin fibrosis quística expuestos a la glicoproteína S (*Spike* 1) del virión SARS-CoV-2, que tanto RvD1 como RvD2 fueron capaces de regular las funciones inflamatorias al modular miR-16, miR-29a y miR-103, y simultáneamente incrementaron selectivamente miR-223 y miR-125a, involucrados en la activación de NF- $\kappa$ B y la polarización inflamatoria de los macrófagos. No obstante, queda pendiente dilucidar si los diferentes factores de riesgo asociados a la enfermedad que incluyen edad avanzada, hipertensión, diabetes, obesidad u otras comorbilidades tienen alguna asociación con los SPM.

Como se ha visto a lo largo del texto, el análisis de los efectos biológicos de los SPM en las infecciones respiratorias

puede dar lugar a nuevas propuestas de inmunomodulación terapéutica. De manera reciente, De Toledo y colaboradores<sup>64</sup> demostraron que la fracción 39 del moco de la babosa *Phyllocaulis boraceiensis* contiene PUFA con potente actividad antiviral contra el virus del sarampión y el virus de la influenza. La viabilidad celular y la toxicidad del moco se evaluaron en células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) mediante el ensayo de Bromuro de 3-(4,5- dimetiliazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT), donde demostraron que PUFA hidroxilados interferían con la unión del virus de la influenza al receptor de la célula huésped, provocando reducción en los títulos virales.

Por otra parte, en un modelo *in vitro* de neutrófilos humanos, la administración de lipoxina desencadenada por aspirina (15-epi-LXA4) anula la supresión de la apoptosis de neutrófilos con mieloperoxidasa (MPO, enzima con actividad microbicida) al bloquear la señalización mediada por la integrina  $\beta_2$ , mejorando la resolución de la lesión pulmonar sostenida por MPO.<sup>89-91</sup> Mientras tanto, en un modelo murino se evaluó la lesión pulmonar aguda por inyección intraperitoneal de *Escherichia coli* en ratones y se encontró que el tratamiento posterior con 15-epi-LXA4 promovió la apoptosis de neutrófilos y mejoró la resolución de la inflamación en la lesión pulmonar, comparable a



**Figura 2:** Respuesta inflamatoria y su resolución. Después de daño o infección por algún microorganismo se inicia una respuesta inflamatoria aguda, que activa los signos cardinales (calor, rubor, tumor, dolor o pérdida de la función) con producción de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, INF- $\gamma$ , etc.) e infiltrado neutrofílico. En este proceso también participan prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos que provienen de la síntesis del ácido araquidónico para intentar eliminar a los patógenos o agentes nocivos. Esta respuesta proinflamatoria cambia hacia un fenotipo antiinflamatorio con la participación de los mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación. Estos mediadores lipídicos provienen de la síntesis del ácido eicosapentaenoico y del ácido docosahexaenoico ingeridos en la dieta como ácidos grasos omega-3 y omega-6. La resolución de la respuesta inflamatoria llega con la reparación del tejido y restauración de la homeostasis, pero si no hay un cambio de clase de los mediadores lipídicos proinflamatorios al fenotipo antiinflamatorio, puede desplazarse hacia una inflamación crónica, con repercusiones sistémicas y deletéreas para el hospedero.

TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ); IL-1 = interleucina 1; AA = ácido araquidónico; DHA = ácido docosahexaenoico; EPA = ácido eicosapentaenoico; SPM = mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación; LXA4 = lipoxina A4; RvD1 = resolvina D1; Mar1 = maresina 1; RvD2 = resolvina D2; PDX = protectina DX; *Streptococcus pneumoniae*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Coxiella burnetii*; *Pneumocystis jirovecii*; *Mycobacterium tuberculosis*.



ratones tratados con RvD1 previo a ALI por LPS, donde la RvD1 mejora la tasa de supervivencia de ratones expuestos a ALI con inhibición de TNF- $\alpha$ , IL-6 y disminución de la expresión de COX-2.<sup>92</sup> Resultados similares se han encontrado con la administración de RvE1 en un modelo murino de neumonía, con exposición a *E. coli*, donde hubo reducción en la producción de citocinas proinflamatorias, disminución de PMN y reducción de las cargas bacterianas de *E. coli*, mejorando la supervivencia de los murinos.<sup>11</sup>

Por otro lado, Raposo et al.<sup>93</sup> evaluaron la ingesta nutricional de vitamina C, vitamina E, DHA, AA, selenio y zinc, en una cohorte con más de 1,500 individuos de entre 25 a 64 años que fueron seguidos durante nueve meses, encontraron una asociación en la susceptibilidad a la infección del tracto respiratorio superior en mujeres que en hombres por disminución en el consumo de DHA, AA y vitaminas C y E. En contraposición, en fibroblastos pulmonares humanos y línea celular bronquial (BEAS-2B) se ha demostrado que los PUFA como el DHA, EPA y ALA ( $\alpha$ -linolénico) provocan una amplificación de las respuestas inflamatorias a los componentes virales y bacterianos, con producción de IL-6 y CXCL8, lo que sugiere que los ácidos grasos poliinsaturados no tienen efectos antiinflamatorios en estas células pulmonares.<sup>94</sup> Un breve resumen de la acción de los SPM se muestran en la *Tabla 2*.

## PARTICIPACIÓN DE LOS SPM EN LA RESOLUCIÓN DE INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta del sistema inmunológico de un organismo al daño ocasionado por patógenos o por sustancias de naturaleza biológica, química, física o mecánica y, dependiendo de la duración, puede clasificarse en aguda o crónica.

La inflamación aguda comprende cambios significativos en niveles plasmáticos de histamina, bradiquinina, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-2 e IL-6), cruciales para controlar y eliminar a agentes nocivos,<sup>99-104</sup> pero si la inflamación aguda se mantiene, conduce a inflamación crónica con repercusiones sistémicas y deletéreas para el hospedero, como infiltración tisular por agregados de leucocitos (formación de granulomas), biosíntesis descontrolada de colágeno, dando lugar a fibrosis o cirrosis, pérdida permanente de la función del tejido normal (*functio laesa*) o lesiones oxidativas en el ácido desoxirribonucleico (ADN), dando lugar a enfermedades degenerativas como enfermedades autoinmunes, trastornos cardiovasculares, osteoporosis, artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, ciertos tipos de cáncer e incluso la muerte.<sup>103</sup>

Por lo que es perentorio la participación de los SPM en el mantenimiento y la respuesta de la inflamación, realizando el cambio de un fenotipo proinflamatorio a uno

antiinflamatorio, ayudando así a la reparación del tejido y al restablecimiento de la homeostasis,<sup>105</sup> como se muestra en la *Figura 2*.<sup>104</sup>

## CONCLUSIONES

Los PUFA y sus derivados, los SPM, tienen un efecto protector y de control en la eliminación de microorganismos patógenos, inflamación y reparación tisular, lo que los hace candidatos importantes para la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, así como posibles biomarcadores. Es necesario profundizar en el conocimiento de sus mecanismos de señalización, vías de síntesis, producción de sus epímeros e investigaciones que evalúen el consumo de PUFA y los niveles de SPM en sujetos sanos respecto a pacientes con enfermedades respiratorias para comprender mejor la relación entre los perfiles generales de PUFA en la dieta y su impacto en futuras intervenciones nutricionales o farmacológicas como estrategias para erradicar a patógenos de diversas afecciones respiratorias.

## Agradecimientos

Andy Ruiz agradece al Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas de la UNAM, así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca recibida durante sus estudios y agradece los comentarios realizados por el Dr. José Ángel Santiago Terrones.

## REFERENCIAS

1. Tvrzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: Their role in human metabolism, health and disease - a review. part 1: Classification, dietary sources and biological functions. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011;155(2):117-130. Available in: <https://doi.org/10.5507/bp.2011.038>
2. Conway MC, Mulhern MS, McSorley EM, van Wijngaarden E, Strain JJ, Myers GJ, et al. Dietary determinants of polyunsaturated fatty acid (PUFA) status in a high fish-eating cohort during pregnancy. Nutrients. 2018;10(7):927. doi: 10.3390/nu10070927.
3. Pateiro M, Domínguez R, Varzakas T, Muneke PES, Movilla Fierro E, Lorenzo JM. Omega-3-rich oils from marine side streams and their potential application in food. Marine Drugs. 2021;19(5):233. Available in: <https://doi.org/10.3390/md19050233>
4. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;7(2):a016311. Available in: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016311>
5. Wang Q, Yan SF, Hao Y, Jin SW. Specialized pro-resolving mediators regulate alveolar fluid clearance during acute respiratory distress syndrome. Chin Med J (Engl). 2018;131(8):982-989. Available in: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.229890>
6. Norris PC, Libreros S, Serhan CN. Resolution metabolites activated by hypoxic environment. Sci Adv 2019;5(10):eaax4895. Available in: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4895>

7. Xia H, Wang J, Sun S, Wang F, Yang Y, Chen L, et al. Resolvin D1 alleviates ventilator-induced lung injury in mice by activating PPAR  $\gamma$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biomed Res Inter.* 2019;2019:6254587. Available in: <https://doi.org/10.1155/2019/6254587>
8. Levy BD, Abdunour REE, Tavares A, Brüggemann TR, Norris PC, Bai Y, et al. Cysteinyl maresins regulate the prophlogistic lung actions of cysteinyl leukotrienes. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):335-344. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.028>
9. Pamplona R, Borrás C, Jové M, Pradas I, Ferrer I, Viña J. Redox lipidomics to better understand brain aging and function. *Free Radic Biol Med.* 2019;144:310-321. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.016>
10. Ruiz A, Sarabia C, Torres M, Juárez E. Resolvin D1 (RvD1) and maresin 1 (Mar1) contribute to human macrophage control of *M. tuberculosis* infection while resolving inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105694. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105694>
11. Seki H, Fukunaga K, Arita M, Arai H, Nakanishi H, Taguchi R, et al. The anti-inflammatory and proresolving mediator resolvin E1 protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury. *J Immunol.* 2010;184(2):836-843. Available in: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901809>
12. Hsiao HM, Thatcher TH, Colas RA, Serhan CN, Phipps RP, Sime PJ. Resolvin D1 reduces emphysema and chronic inflammation. *Am J Pathol.* 2015;185(12):3189-3201. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.08.008>
13. Nordgren TM, Bauer CD, Heires AJ, Poole JA, Wyatt TA, West WW, et al. Maresin-1 reduces airway inflammation associated with acute and repetitive exposures to organic dust. *Transl Res.* 2015;166(1):57-69. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.01.001>
14. Bafica A, Scanga CA, Serhan C, Machado F, White S, Sher A, et al. Host control of *Mycobacterium tuberculosis* is regulated by 5-lipoxygenase-dependent lipoxin production. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1601-1606. Available in: <https://doi.org/10.1172/jci23949>
15. Rutting S, Zakarya R, Bozier J, Xenaki D, Horvat JC, Wood LG, et al. Dietary fatty acids amplify inflammatory responses to infection through p38 MAPK signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60(5):554-568. Available in: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0215oc>
16. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176(4):473-482. Available in: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.8581>
17. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al.; and GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1):207-217. Available in: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12383>
18. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, de Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1644-1668. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.028>
19. Lee RJ, Hariri BM, McMahon DB, Chen B, Doghramji L, Adappa ND, et al. Bacterial D-amino acids suppress sinonasal innate immunity through sweet taste receptors in solitary chemosensory cells. *Sci Signal.* 2017;10(495):eaam7703. Available in: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aam7703>
20. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3978-3989. Available in: <https://doi.org/10.1172/jci129186>
21. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;132:41-48. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.03.004>
22. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4807-4817. Available in: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab555>
23. Arita M, Ohira T, Sun Y-P, Elangovan S, Chiang N, Serhan CN. Resolvin E1 Selectively Interacts with Leukotriene B 4 Receptor BLT1 and ChemR23 to Regulate Inflammation. *J Immunol.* 2007;178(6):3912-3917. Available in: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3912>
24. Miyata J, Fukunaga K, Iwamoto R, Isoe Y, Niimi K, Takamiya R, et al. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):353-360.e1-2. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>
25. Orr SK, Butler KL, Hayden D, Tompkins RG, Serhan CN, Irimia D. Gene expression of proresolving lipid mediator pathways is associated with clinical outcomes in trauma patients. *Crit Care Med.* 2015;43(12):2642-2650. Available in: <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001312>
26. Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Aspects Med.* 2017;58:114-129. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.005>
27. Virág L, Jaén RI, Regdon Z, Boscá L, Prieto P. Self-defense of macrophages against oxidative injury: Fighting for their own survival. *Redox Biol.* 2019;26:101261. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101261>
28. Tang Q, Che C, Lin J, He H, Zhao W, Lv L, et al. Maresin1 regulates neutrophil recruitment and IL-10 expression in *Aspergillus fumigatus* keratitis. *Int Immunopharmacol.* 2019;69:103-108. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.032>
29. Dasilva G, Medina I. Lipidomic methodologies for biomarkers of chronic inflammation in nutritional research:  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 lipid mediators. *Free Radic Biol Med.* 2019;144:90-109. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.017>
30. Colas RA, Dalli J, Chiang N, Vlasakov I, Sanger JM, Riley IR, et al. Identification and actions of the maresin 1 metabolome in infectious inflammation. *J Immunol.* 2016;197(11):4444-4452. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600837>
31. Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Yacoubian S, Lee CH, Yang R, et al. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(4):1660-1665. Available in: <https://doi.org/10.1073/pnas.0907342107>
32. Serhan CN, Chiang N, Dalli J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Mol Aspects Med.* 2018;64:1-17. doi: 10.1016/j.mam.2017.08.002.
33. Polus A, Zapala B, Razny U, Gielicz A, Kiec-Wilk B, Malczewska-Malec M, et al. Omega-3 fatty acid supplementation influences the whole blood transcriptome in women with obesity, associated with pro-resolving lipid mediator production. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1861(11):1746-1755. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.08.005>

34. Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Yacoubian S, Lee CH, Yang R, et al. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(4):1660-1665. doi: 10.1073/pnas.0907342107.
35. Chiang N, de la Rosa X, Libreros S, Serhan CN. Novel Resolvin D2 Receptor Axis in Infectious Inflammation. *J Immunol*. 2017;198(2):842-851. doi: 10.4049/jimmunol.1601650.
36. Spite M, Clària J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab*. 2014;19(1):21-36. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.006>
37. Wood PL, Cebak JE. Lipidomics biomarker studies: Errors, limitations, and the future. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;504(3):569-575. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.188>
38. Shivakoti R, Dalli J, Kadam D, Gaikwad S, Barthwal M, Colas RA, et al. Lipid mediators of inflammation and Resolution in individuals with tuberculosis and tuberculosis-diabetes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2020;147:106398. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106398>
39. Rosete ODP, Archundia SFJ, Cabello GC, Manjarrez ZME. Patogenia de las infecciones respiratorias por virus. *Rev Inst Nal Enfer Resp Mex*. 2002;15(4):239-254. Available in: <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2002/in024h.pdf>
40. Zepp JA, Morrisey EE. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system. *Nat Rev Mol Cell Biology*. 2019;20:551-566. doi: 10.1038/s41580-019-0141-3.
41. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. *American family physician*. 2019;100(5):281-289. Available in: <https://www.aafp.org/afp/2019/0901/p281.html>
42. Marcone DN, Carballal G, Reyes N, Ellis A, Rubies Y, Vidaurreta S, et al. Respiratory pathogens in infants less than two months old hospitalized with acute respiratory infection. *Revista Argentina de Microbiología*. 2021;53(1):20-26. Available in: <https://www.aafp.org/afp/2019/0901/p281.html>
43. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.
44. Greninger AL, Rybkina K, Lin MJ, Drew-Bear J, Marcink TC, Shean RC, et al. Human parainfluenza virus evolution during lung infection of immunocompromised individuals promotes viral persistence. *J Clin Invest*. 2021;131(23):e150506. doi: 10.1172/JCI150506.
45. Wang H, Yuan M, Yang E, Chen D, Su A, Wu Z. Enterovirus 71 infection induced Aquaporin-4 depolarization by increasing matrix metalloproteinase-9 activity. *Neuroscience Letters*. 2021;759:136049. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136049.
46. Griffiths CD, Bilawchuk LM, McDonough JE, Jamieson KC, Elawar F, Cen Y, et al. IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus. *Nature*. 2020;583(7817):615-619. doi: 10.1038/s41586-020-2369-7.
47. Yu J, Liu C, Xiao Y, Xiang Z, Zhou H, Chen L, et al. Respiratory syncytial virus seasonality, Beijing, China, 2007-2015. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(6):1127-1135. doi: 10.3201/eid2506.180532.
48. Cilloniz C, Pantin-Jackwood MJ, Ni C, Goodman AG, Peng X, Proll SC, et al. Lethal dissemination of H5N1 influenza virus is associated with dysregulation of inflammation and lipoxin signaling in a mouse model of infection. *Journal of virology*. 2010;84(15):7613-7624. doi: 10.1128/JVI.00553-10.
49. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, et al. The Lipid Mediator Protectin D1 Inhibits Influenza Virus Replication and Improves Severe Influenza. *Cell*. 2013;153(1):112-125. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.027.
50. Ramón S, Baker SF, Sahler JM, Kim N, Feldsott EA, Serhan CN, et al. The specialized proresolving mediator 17-HDHA enhances the antibody-mediated immune response against influenza virus: a new class of adjuvant? *J Immunol*. 2014;193(12):6031-6040. doi: 10.4049/jimmunol.1302795.
51. Ebrahimi Taj F, Noorbakhsh S, Ghavidel Darestani S, Shirazi E, Javadinia S. Group A  $\beta$ -hemolytic Streptococcal Infection in Children and the Resultant Neuro-psychiatric Disorder; a Cross Sectional Study; Tehran, Iran. *Basic Clin Neurosci*. 2015 Jan;6(1):38-43. PMID: 27504155; PMCID: PMC4741265.
52. Verma N, Patel S, Osborn V, McBride S, Riaz N, Lee A, et al. Prognostic significance of human papillomavirus and Epstein-Bar virus in nasopharyngeal carcinoma. *Head & Neck*. 2020;42(9):2364-2374. doi: 10.1002/hed.26245.
53. Pallon J, Sundqvist M, Roost M, Hedin K. Association between bacterial finding, antibiotic treatment and clinical course in patients with pharyngotonsillitis: a registry-based study in primary healthcare in Sweden. *BMC Infect Dis*. 2021;21:779. doi: 10.1186/s12879-021-06511-y.
54. Badr DT, Gaffin JM, Phipatanakul W. Pediatric Rhinosinusitis. Vol. 3, *Current Treatment Options in Allergy*. Springer Nature; 2016. p. 268-281. doi: 10.1007/s40521-016-0096-y.
55. Albu S. Chronic rhinosinusitis—an update on epidemiology, pathogenesis and management. *J Clin Med*. 2020;9(7):2285. doi: 10.3390/jcm9072285.
56. Croasdel A, Lacy SH, Thatcher TH, Sime PJ, Phipps RP. Resolvin D1 dampens pulmonary inflammation and promotes clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Journal of Immunology*. 2016;196(6):2742-2752. doi: 10.4049/jimmunol.1502331.
57. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva. 2021. Available in: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
58. Guzmán-Beltrán S, Carreto-Binaghi LE, Carranza C, Torres M, Gonzalez Y, Muñoz-Torrico M, et al. Oxidative stress and inflammatory mediators in exhaled breath condensate of patients with pulmonary tuberculosis. a pilot study with a biomarker perspective. *Antioxidants*. 2021;10(10):1572. doi: 10.3390/antiox10101572.
59. Nienaber A, Ozturk M, Dolman RC, Zandberg L, Hayford FE, Brombacher F, et al. Beneficial effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on tuberculosis in mice. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2021;170:102304. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102304.
60. Peres CM, de Paula L, Medeiros AI, Sorgi CA, Soares EG, Carlos D, et al. Inhibition of leukotriene biosynthesis abrogates the host control of Mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect*. 2007;9(4):483-489. doi: 10.1016/j.micinf.2007.01.006.
61. Wang X, Yang Q, Wang P, Luo L, Chen Z, Liao B, Li G. Derp2-mutant gene vaccine inhibits airway inflammation and up-regulates Toll-like receptor 9 in an allergic asthmatic mouse model. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28(4):287-293. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21337914/>
62. Le Y, Cao W, Zhou L, Fan X, Liu Q, Liu F, et al. Infection of Mycobacterium tuberculosis Promotes Both M1/M2 Polarization and MMP Production in Cigarette Smoke-Exposed Macrophages. *Fron Immunol*. 2020;11:1902. doi: 10.3389/fimmu.2020.01902.

63. Nakayama M. Macrophage recognition of crystals and nanoparticles. *Front Immunol.* 2018;9:103. doi: 10.3389/fimmu.2018.00103.
64. De Toledo-Piza AR, de Oliveira MI, Negri G, Mendonça RZ, Figueiredo CA. Polyunsaturated fatty acids from *Phyllocaulis boraceiensis* mucus block the replication of influenza virus. *Arch Microbiol.* 2018;200(6):961-970. doi: 10.1007/s00203-018-1507-1.
65. Abdillahi SM, Tati R, Nordin SL, Baumgarten M, Hallgren O, Bjermer L, et al. The pulmonary extracellular matrix is a bactericidal barrier against *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Implications for an *in vivo* innate host defense function of collagen VI. *Front Immunol.* 2018;9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01988.
66. Aragon IM, Pérez-Mendoza D, Moscoso JA, Faure E, Guery B, Gallegos MT, et al. Diguanylate cyclase DgcP is involved in plant and human *Pseudomonas* spp. infections. *Environ Microbiol.* 2015;17(11):4332-4351. doi: 10.1111/1462-2920.12856.
67. Galvan Morales MA. Effect of human beta defensin-2 in epithelial cell lines infected with respiratory viruses. *J Bioanal Biomed.* 2015;07(04). doi: 10.4172/1948-593X.1000135.
68. Croasdell A, Thatcher TH, Kottmann RM, Colas RA, Dalli J, Serhan CN, et al. Resolvins attenuate inflammation and promote resolution in cigarette smoke-exposed human macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(8):L888-901. doi: 10.1152/ajplung.00125.2015.
69. Kytikova O, Novgorodtseva T, Denisenko Y, Antonyuk M, Gvozdenko T. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina.* 2019;55(6):284. doi: 10.3390/medicina55060284.
70. Insuela DBR, Ferrero MR, Coutinho D de S, Martins MA, Carvalho VF. Could arachidonic acid-derived pro-resolving mediators be a new therapeutic strategy for asthma therapy? *Front Immunol.* 2020;11:580598. doi: 10.3389/fimmu.2020.580598
71. Ono E, Dutille S, Kazani S, Wechsler ME, Yang J, Hammock BD, et al. Lipoxin generation is related to soluble epoxide hydrolase activity in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(8):886-897. doi: 10.1164/rccm.201403-0544OC.
72. Hatchwell L, Collison A, Girkin J, Parsons K, Li J, Zhang J, et al. Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax.* 2015;70(9):854-861. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
73. Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Kawata T, Shimizu Y, et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;367(2):509-515. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.01.012.
74. Sun X, Feng X, Zheng D, Li A, Li C, Li S, et al. Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(13):1523-1536. doi: 10.1042/CS20190331.
75. Yoshida M, Minagawa S, Araya J, Sakamoto T, Hara H, Tsubouchi K, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. *Nature Communications.* 2019;10(1):3145. doi: 10.1038/s41467-019-10991-7.
76. Vij N, Chandramani-Shivalingappa P, van Westphal C, Hole R, Bodas M. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;314(1):C73-87. doi: 10.1152/ajpcell.00110.2016.
77. Torres M, Carranza C, Sarkar S, Gonzalez Y, Osornio Vargas A, Black K, et al. Urban airborne particle exposure impairs human lung and blood *Mycobacterium tuberculosis* immunity. *Thorax.* 2019;74(7):675-683. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212529.
78. Rivas-Santiago CE, Sarkar S, Cantarella P, Osornio-Vargas Á, Quintana-Belmares R, Meng Q, et al. Air pollution particulate matter alters antimycobacterial respiratory epithelium innate immunity. *Infect Immunology.* 2015;83(6):2507-2517. doi: 10.1128/IAI.03018-14.
79. Bozinovski S, Anthony D, Anderson GP, Irving LB, Levy BD, Vlahos R. Treating neutrophilic inflammation in COPD by targeting ALX/FPR2 resolution pathways. *Pharmacol Ther.* 2013;140(3):280-289. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.007.
80. Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, Haworth O, Song H, Kazani S, et al. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2007;178(1):496-502. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.496.
81. Chen H, Li Z, Dong L, Wu Y, Shen H, Chen Z. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1009-1018. doi: 10.2147/COPD.S196210.
82. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):18. doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
83. Eickmeier O, Seki H, Haworth O, Hilberath JN, Gao F, Uddin M, et al. Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunology.* 2013;6(2):256-266. doi: 10.1038/mi.2012.66.
84. Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A, Cortés-Puch I, Sime PJ, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(2):337-340. doi: 10.1007/s10555-020-09889-4.
85. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, Gholamalazadeh M, Bourbour F, Bagheri SE, et al. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *J Transl Med.* 2021;19(1):128. doi: 10.1186/s12967-021-02795-5.
86. Palmas F, Clarke J, Colas RA, Gomez EA, Keogh A, Boylan M, et al. Dysregulated plasma lipid mediator profiles in critically ill COVID-19 patients. *PLoS ONE.* 2021;16(8):e0256226. doi: 10.1371/journal.pone.0256226.
87. Schwarz B, Sharma L, Roberts L, Peng X, Bermejo S, Leighton I, et al. Cutting edge: severe sars-cov-2 infection in humans is defined by a shift in the serum lipidome, resulting in dysregulation of eicosanoid immune mediators. *J Immunol.* 2021;206(2):329-334. doi: 10.4049/jimmunol.2001025.
88. Recchiuti A, Patrino S, Mattoscio D, Isopi E, Pomilio A, Lamolinara A, et al. Resolvin D1 and D2 reduce SARS-CoV-2-induced inflammatory responses in cystic fibrosis macrophages. *FASEB J.* 2021;35(4):e21441. doi: 10.1096/fj.202001952R.
89. Sekheri M, el Kebir D, Edner N, Filep JG. 5-Epi-LXA 4 and 17-epi-RvD1 restore TLR9-mediated impaired neutrophil phagocytosis and accelerate resolution of lung inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(14):7971-7980. doi: 10.1073/pnas.1920193117.
90. Kebir D El, Filep JG. Modulation of neutrophil apoptosis and the resolution of inflammation through  $\beta$ 2 integrins. *Front Immunol.* 2013;4. doi: 10.3389/fimmu.2013.00060.
91. El Kebir D, Filep JG. Targeting neutrophil apoptosis for enhancing the resolution of inflammation. *Cells.* 2013;2(2):330-348. doi: 10.3390/cells2020330.
92. Wang B, Gong X, Wan J yuan, Zhang L, Zhang Z, Li H zhong, et al. Resolvin D1 protects mice from LPS-induced acute lung injury. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(4):434-441. doi: 10.1016/j.pupt.2011.04.001.

93. Raposo SE, Fondell E, Ström P, Bälter O, Bonn SE, Nyrén O, et al. Intake of Vitamin C, vitamin E, selenium, zinc and polyunsaturated fatty acids and upper respiratory tract infection - a prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(4):450-457. doi: 10.1038/ejcn.2016.261.
94. Rutting S, Zakarya R, Bozier J, Xenaki D, Horvat JC, Wood LG, et al. Dietary fatty acids amplify inflammatory responses to infection through p38 MAPK signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60(5):554-568. doi: 10.1165/rcmb.2018-0215OC.
95. de Oliveira JR, da Silva PR, Rogério A de P. AT-RvD1 modulates the activation of bronchial epithelial cells induced by lipopolysaccharide and Dermatophagoides pteronyssinus. *Eur J Pharmacol.* 2017;805:46-50. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.029.
96. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(8):551-567. doi: 10.1038/nrd.2016.39.
97. Chiang N, Dalli J, Colas RA, Serhan CN. Identification of resolvin D2 receptor mediating resolution of infections and organ protection. *J Exp Med.* 2015;212(8):1203-1217. doi: 10.1084/jem.20150225.
98. De Sousa JR, Vasconcelos PFDC, Quaresma JAS. Functional aspects, phenotypic heterogeneity, and tissue immune response of macrophages in infectious diseases. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2589-2611. doi: 10.2147/IDR.S208576.
99. Asija R, Prajapat R, Vyas P, Kumar V. A brief cause of acute inflammation: an overview. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics.* 2014;2(22):31-35. Available in: <http://www.jddt.in/index.php/jddt/article/view/250>
100. Zumla A, Rao M, Parida SK, Keshavjee S, Cassell G, Wallis R, et al. Inflammation and tuberculosis: Host-directed therapies. *J Intern Med.* 2015;277(4):373-387. doi: 10.1111/joim.12256.
101. Kuprash DV, Nedospasov SA. Molecular and Cellular Mechanisms of Inflammation. *Biochemistry (Mosc).* 2016;81(11):1237-1239. doi: 10.1134/S0006297916110018.
102. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity.* 2014;40(3):315-327.
103. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: Endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:51-67. doi: 10.1038/nri.2015.4.
104. Fredman G. DELineating resolution of inflammation. *Nat Immunol.* 2019;20(1):2-3. doi: 10.1038/s41590-018-0278-9.
105. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: New hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB Journal.* 2017;31(4):1273-1288. doi: 10.1096/fj.201601222R.

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



# COVID-19 de curso prolongado asociado con estado de inmunosupresión. Respuesta al tratamiento con remdesivir

## COVID-19 with a prolonged course associated with a state of immunosuppression. Response to treatment with remdesivir

Carlos López-Elizondo\*

\*Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional «Ignacio García Téllez», IMSS. Mérida, Yucatán.

**RESUMEN.** La pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha tenido una presentación variable en la población, desde casos leves hasta graves donde se requieren grandes insumos hospitalarios para su atención. En el caso de los pacientes inmunosuprimidos, dicha enfermedad ha tenido un comportamiento incierto en cuanto a la presentación de la misma, así como del pronóstico. En este caso se muestra una presentación de curso prolongado de la COVID-19 asociado a un estado de inmunosupresión debido al tratamiento de mantenimiento con rituximab como manejo de un linfoma folicular, donde se observa un curso de neumonías migratorias sin desarrollar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) mostrando un control y mantenimiento de la enfermedad en relación al tratamiento con remdesivir, correlacionado con lo publicado por algunos autores donde se ha visto que los pacientes inmunodeprimidos son propensos a cursos prolongados de la enfermedad (recurrencia de COVID-19) pero al mismo tiempo pueden estar protegidos de una enfermedad de curso grave posiblemente al evitar el estado de hiperinflamación (tormenta de citoquinas); sin embargo, el pronóstico así como el impacto de la inmunosupresión en esta infección en estos pacientes se desconoce de manera concluyente.

**Palabras clave:** Enfermedad por coronavirus 2019, remdesivir, linfoma folicular, rituximab, inmunosupresión.

**ABSTRACT.** The pandemic due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) has had a variable presentation in the population, from mild to severe cases where large hospital supplies are required for its care. In the case of immunosuppressed patients this disease has had an uncertain behavior in terms of its presentation as well as its prognosis. This clinical case shows a presentation of a prolonged course of COVID-19 associated with a state of immunosuppression due to maintenance treatment with rituximab due to the diagnosis of follicular lymphoma, where a course of migratory pneumonia without the development of acute respiratory distress syndrome is observed (ARDS) being that unlike what has been published in the literature a control and maintenance of the disease is shown only with the use of remdesivir, however the prognosis of the patient is conclusively unknown.

**Keywords:** Coronavirus disease 2019, remdesivir, follicular lymphoma, rituximab, immunocompromised.

### INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas de leves a moderados, mientras que una minoría desarrolla un curso de enfermedad más grave que puede incluir complicaciones como SIRA, choque séptico, lesión cardíaca y trombosis.<sup>1,2</sup> Los pacientes inmunodeprimidos

con neoplasias hematológicas han sido históricamente más susceptibles a las enfermedades respiratorias virales, incluyendo cepas menos virulentas de coronavirus.<sup>3</sup> En general, se ha visto que los pacientes inmunodeprimidos son propensos a cursos prolongados de la enfermedad (recurrencia de COVID-19), pero al mismo tiempo pueden estar protegidos de una enfermedad de curso grave posi-

#### Correspondencia:

**Dr. Carlos López-Elizondo**

Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional «Ignacio García Téllez» IMSS. Mérida, Yucatán.

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

Recibido: 10-V-2021; aceptado: 15-II-2022.

**Citar como:** López-Elizondo C. COVID-19 de curso prolongado asociado con estado de inmunosupresión. Respuesta al tratamiento con remdesivir. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (1): 52-56. <https://dx.doi.org/10.35366/105532>

blemente al evitar el estado de hiperinflamación (tormenta de citoquinas); sin embargo, hasta la fecha se carece de mayor información del componente de la inmunosupresión en este contexto.<sup>4-6</sup>

La eliminación de linfocitos B maduros positivos para CD20 comprometidos a diferenciarse en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos se considera el principal efecto del rituximab; se ha informado hipogammaglobulinemia después del tratamiento con rituximab en pacientes con linfoma y artritis reumatoide; la inmunoglobulina G (IgG) baja ha atraído la mayor atención debido a su papel significativo en la inmunidad protectora; sin embargo, la incidencia y las implicaciones clínicas de la inmunoglobulina M (IgM) baja no se han estudiado en detalle (la dosis, frecuencia y número de infusiones del medicamento parecen ser variables importantes en este aspecto). En los pacientes tratados con rituximab, la recuperación de células B comienza a los seis meses de tratamiento y en general se recuperan los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción).<sup>7,8</sup> El análogo de nucleótido remdesivir es un agente antiviral aprobado para el tratamiento de COVID-19, ayudando a mejorar el resultado clínico de los pacientes hospitalizados con un régimen de cinco días.<sup>9,10</sup>

Aquí, informamos sobre un curso prolongado de COVID-19 con viremia SARS-CoV-2 en un paciente que recibió terapia de depleción de linfocitos CD20+ a través de rituximab como manejo de mantenimiento para linfoma folicular previo a la infección viral, después de subsiguiente terapia de remdesivir por cinco días este paciente ahora muestra un sostenido control virológico de COVID-19.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 61 años que presentó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin folicular inmunofenotipo B (CD20 positivo) en 2017, recibiendo tratamiento rituximab-ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) siendo refractario a dicho esquema, por lo que recibió lenalidomina así como 18 sesiones de radioterapia con adecuada respuesta a dicho tratamiento, administrándose a la par de forma bimestral rituximab (en forma de mantenimiento) desde que terminó el esquema R-CHOP (en total 18 infusiones).

El COVID-19 comienza de forma leve en enero 2021, cursando con mejoría de dicho cuadro sólo con tratamiento sintomático. Sin embargo, dos semanas después el paciente comienza con picos febriles sin mostrar hipoxemia por oximetría de pulso, realizándole laboratorios séricos mostrando linfopenia y elevación de marcadores de inflamación (Tabla 1), por lo que se indica tomografía de tórax, la cual muestra zonas de vidrio deslustrado en lóbulo superior derecho y lóbulo inferior izquierdo (Figura 1), iniciándose nuevamente tratamiento sintomático pero en esta ocasión agregando esquema con azitromicina, así como dosis altas de esteroide inhalado sin necesidad de uso de oxígeno suplementario; el paciente presentó mejoría clínica con estabilización de temperatura y mejoría significativa de las zonas de vidrio deslustrado antes comentadas (Figura 1), disminuyendo la inflamación a nivel bioquímico ya sin presencia de linfopenia (Tabla 1) y con nueva prueba de PCR para SARS-CoV-2 negativa.

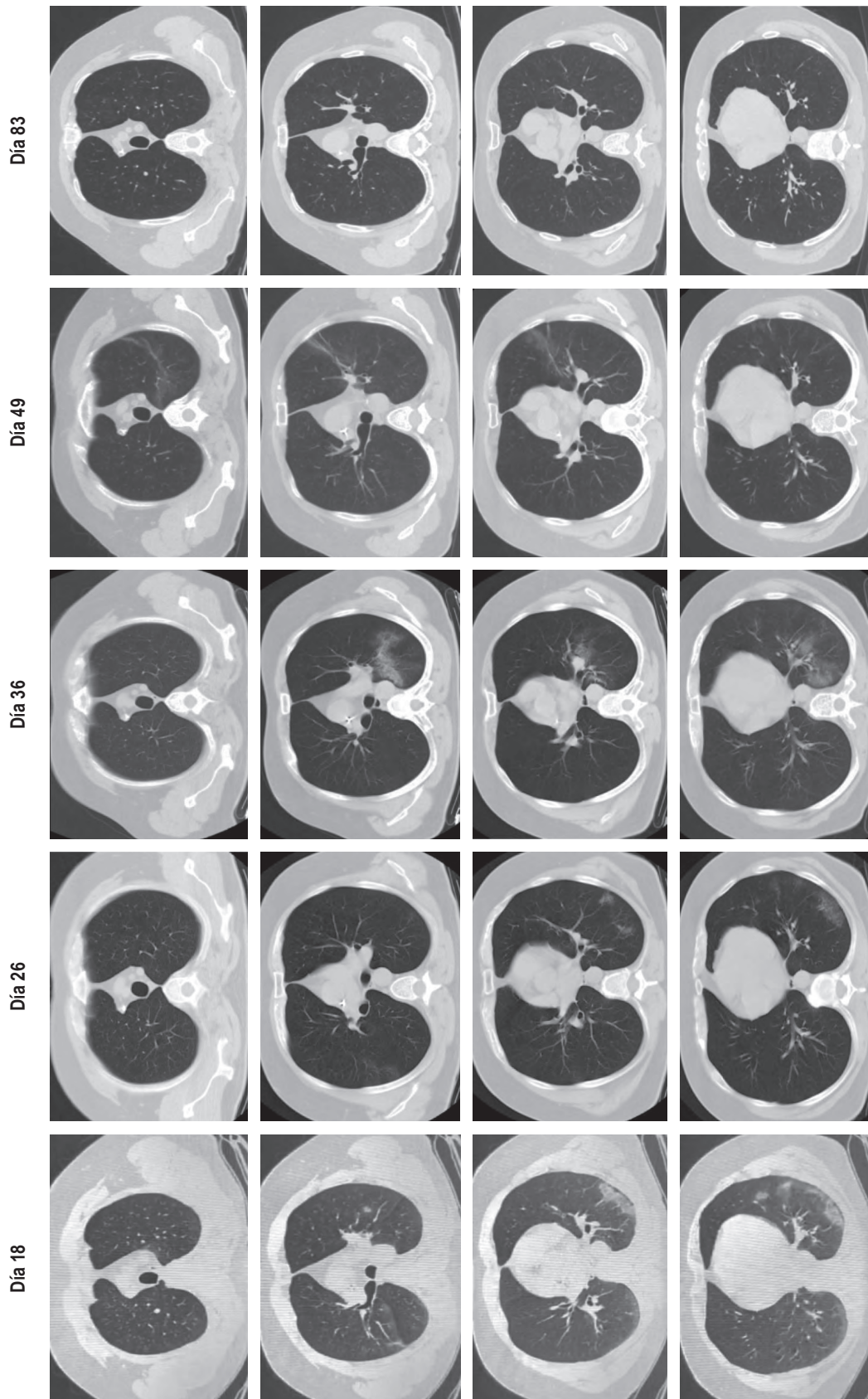
Una semana después, el paciente comienza con nuevos picos febriles superiores a 38 °C, así como tos seca manteniendo adecuada oxigenación, por lo que se procede a realizar nueva tomografía de tórax que muestra nuevo incremento del vidrio deslustrado, así como presencia

**Tabla 1:** Evolución a nivel de los laboratorios séricos. Se muestra el comportamiento de los principales marcadores inflamatorios para COVID-19, siendo la ferritina el de mayor utilidad clínica. La evolución se muestra como el número de días después de los síntomas iniciales.

	Día 14	Día 18	Día 26	Día 39	Día 49	Día 56	Día 83
DHL (U/L)	337	304	287	327	266	307	318
VSG (mm/h)	45	42	48	53	72	60	20
PCR (mg/dL)	39.5	48.4	14.5	13	2.96	2.14	0.1
Ferritina (ng/mL)	240	613	319	831	1,369	712	468
Dímero D (µg/mL)	250*	0.57	508.4*	0.27	0.38	0.3	0.17
Fibrinógeno (mg/dL)	---	675	202	488	---	---	---
Leucocitos (µL)	6,400	5,430	4,700	5,240	5,300	6,040	4,060
Linfocitos (µL), [%]	1,408 [22]	850 [15.7]	1,175 [25]	650 [12.4]	940 [17.7]	860 [14.2]	990 [24.4]

\* (ng UEF/mL)

DHL = deshidrogenasa láctica, VSG = velocidad de sedimentación globular, PCR = proteína C reactiva.



**Figura 1:** Transición de las lesiones pulmonares por neumonía COVID-19 en el caso presentado a nivel de tomografías computarizadas. Se hace evidente el comportamiento migratorio de las lesiones pulmonares por COVID-19. La evolución se muestra como el número de días después de los síntomas iniciales.



de zona de consolidación alveolar en el lóbulo inferior izquierdo (*Figura 1*), por lo que en dicho contexto se considera realizar nueva PCR para SARS-CoV-2, la cual vuelve a resultar positiva acompañándose de elevación de marcadores inflamatorios (*Tabla 1*), se comenzó a considerar la posibilidad de una reinfección contra una persistencia por COVID-19, descartándose otras etiologías infecciosas. Ante lo anterior, se comenzó a manejar sin necesidad de oxígeno suplementario con anticoagulación profiláctica (apixabán) y uso de esteroide sistémico (prednisona), agregándose de forma empírica levofloxacino y fluconazol; se evaluó el perfil inmunológico, mostrando inmunoglobulina IgM total en suero disminuida, así como subpoblaciones de linfocitos sin detectar linfocitos B CD19+ por citometría de flujo; también se realizó prueba cuantitativa de anticuerpos específicos para SARS-CoV-2 mostrando un índice de IgG con 4.33 (positivo) e de IgM con 0.74 (negativo). Tomando en cuenta dicho estado de inmunosupresión aunado a la ausencia de hipoxemia en el paciente, se decide suspender esteroide sistémico al tercer día de su inicio y se comienza con remdesivir con esquema sugerido en el contexto del paciente sin hipoxemia con 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg una vez al día por cuatro días de forma intravenosa, con lo cual se obtiene mejoría clínica significativa con estabilización de la fiebre y la tos a las 24 horas del inicio del medicamento. El paciente continuó estable con seguimiento a la semana con nueva prueba de PCR para SARS-CoV-2 que resultó negativa, también se continuó con reducción de la inflamación a nivel bioquímico (*Tabla 1*).

Por último, el paciente se mantuvo sin presentar nuevos picos febriles y con mejoría de la tos, en el seguimiento al mes se encontró prácticamente asintomático con control de tomografía de tórax mostrando mejoría prácticamente total de las áreas de afección pulmonar antes descritas (*Figura 1*), prueba de PCR para SARS-CoV-2 negativa y con mejoría de la inflamación en laboratorios de control (*Tabla 1*).

## DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 ha demostrado desencadenar una respuesta inmunitaria, los casos con diagnóstico de linfoma folicular han presentado remisión completa de dicha afección posterior a la infección por SARS-CoV-2.<sup>11</sup> Desafortunadamente en otros pacientes con linfoma folicular que padecen la infección con SARS-CoV-2 y que previamente han recibido tratamiento con quimioterapia, principalmente en los que han tenido enfermedad controlada con mantenimiento con terapia de depleción de células B (terapia anti-CD20), persiste la incertidumbre sobre la solidez del control viral, el grado de inmunidad y el riesgo de reinfección y/o persistencia (reactivación) de

la enfermedad viral.<sup>4,12</sup> En el caso presentado se muestra un comportamiento de persistencia o reactivación de la carga viral manifestándose con afección clínica moderada a grave (llegando a presentar neumonía), es importante mencionar que en ningún momento tuvo necesidad de uso de oxígeno suplementario, lo anterior puede hablar de un posible factor protector a la enfermedad grave por la misma inmunosupresión que presenta el paciente pero que la misma no permite eliminar la carga viral.<sup>5,13</sup> De manera contradictoria a lo antes mencionado, existen otros estudios que mencionan mayor gravedad y susceptibilidad de la enfermedad en esta población.<sup>14</sup>

Por otro lado, durante la evolución de la enfermedad el paciente había permanecido en estricto aislamiento domiciliario, por lo que se consideró muy poco probable la posibilidad de una reinfección manejándose como COVID-19 persistente o de curso prolongado, similar a lo publicado en la literatura.<sup>8</sup> Se debe comentar también el carácter atípico migratorio de las lesiones en vidrio deslustrado que presentó el paciente a nivel tomográfico (efecto creciente-menguante) descartándose otras etiologías bacterianas, tuberculosas y/o fúngicas (*Figura 1*), datos similares a lo mostrado en publicaciones previas.<sup>4</sup>

En cuanto al tratamiento que se puede ofrecer para este tipo de casos, existen pocas publicaciones y con bajo nivel de evidencia, sólo sustentado por reporte de casos donde se ha utilizado plasma de convalecientes de COVID-19 de forma sola o combinada con uso de remdesivir.<sup>8,13</sup> En este caso se logró el control viral sólo con uso de remdesivir, desafortunadamente en cuanto a este tratamiento se desconoce si se puede producir una respuesta viral sostenida y en qué momento se puede alcanzar después de la eliminación del virus.

En el estudio PRIMA se encontró que tanto las infecciones virales como las generales aumentaron en pacientes con linfoma folicular sometidos a terapia de mantenimiento con rituximab, la asociación de aumento de infecciones y terapia con rituximab es un concepto bien establecido.<sup>15</sup>

## CONCLUSIÓN

Hasta la fecha no está claro el impacto de la inmunosupresión a causa del tratamiento con terapia de depleción de linfocitos CD20+ en neoplasias hematológicas durante la enfermedad por SARS-CoV-2, además se desconoce en qué medida estos pacientes están protegidos de la reinfección por su sistema inmune. Por lo que la presentación de la COVID-19 en esta población requiere de mayor investigación para conocer el pronóstico, así como el mejor tratamiento en estos pacientes, señalando la importancia de iniciar y/o continuar con el uso de dicha terapia anti-CD20+ en esta población con COVID-19 con base en el riesgo-beneficio de la misma.

## REFERENCIAS

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. Doi: 10.1001/jama.2020.1585
3. Hakki M, Rattray RM, Press RD. The clinical impact of coronavirus infection in patients with hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Virol.* 2015;68:1-5. Doi: 10.1016/j.jcv.2015.04.012
4. Yasuda H, Tsukune Y, Watanabe N, Sugimoto K, Uchimura A, Tateyama M, *et al.* Persistent COVID-19 pneumonia and failure to develop anti-SARS-CoV-2 antibodies during rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(11):774-776. Doi: 10.1016/j.clml.2020.08.017
5. Decker A, Welzel M, Laubner K, Grundmann S, Kochs G, Panning M, *et al.* Prolonged SARS-CoV-2 shedding and mild course of COVID-19 in a patient after recent heart transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3239-3245. Doi: 10.1111/ajt.16133
6. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin.* 2020;35(3):266-271. Doi: 10.1007/s12250-020-00207-4
7. Kridin K, Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102466. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102466
8. Malsy J, Veletzky L, Heide J, Hennigs A, Gil-Ibanez I, Stein A, *et al.* Sustained response after remdesivir and convalescent plasma therapy in a B-cell depleted patient with protracted COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4020-e4024. Doi: 10.1093/cid/ciaa1637
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kaill AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764
10. Lai CC, Chen CH, Wang CY, Chen KH, Wang YH, Hsueh PR. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(8):1962-1968. Doi: 10.1093/jac/dkab093
11. Sollini M, Gelardi F, Carlo-Stella C, Chiti A. Complete remission of follicular lymphoma after SARS-CoV-2 infection: from the «flare phenomenon» to the «abscopal effect». *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(8):2652-2654. Doi: 10.1007/s00259-021-05275-6
12. Reuken PA, Stallmach A, Pletz MW, Brandt C, Andreas N, Hahnfeld S, *et al.* Severe clinical relapse in an immunocompromised host with persistent SARS-CoV-2 infection. *Leukemia.* 2021;35(3):920-923. Doi: 10.1038/s41375-021-01175-8
13. Wright Z, Bersabe A, Eden R, Bradley J, Cap A. Successful use of COVID-19 convalescent plasma in a patient recently treated for follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(1):66-68. Doi: 10.1016/j.clml.2020.06.012
14. Dai M, Lui D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, *et al.* Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783-791. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
15. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, *et al.* Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9759):42-51. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7

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



# Coinfección por citomegalovirus y COVID-19: caso clínico

## Cytomegalovirus and COVID-19 co-infection: case report

Ibzan Jahzeel Salvador-Ibarra,\* Nancy Verónica Alva-Arroyo,\*  
Alejandro Pizaña-Dávila,\* Berenice López-González\*

\* Hospital Ángeles Mocol. Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** De los pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) por enfermedad por coronavirus 2 (COVID-19), 5% desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) que resulta en una alta tasa de mortalidad. Paciente masculino de 36 años de edad, el cual tiene antecedente de trasplante renal de donador vivo relacionado, mostró cuadro clínico de fiebre de 39 °C, astenia, adinamia, mialgias y artralgias. Se realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para (COVID-19) así como tomografía axial computarizada (TAC) de tórax con hallazgo de CO-RADS 5, desarrolló mayor insuficiencia respiratoria requiriendo ventilación mecánica invasiva; se obtienen cultivos con resultado de PCR/ADNc citomegalovirus (CMV) cuantitativa: 554 copias/mL, se inició valganciclovir 900 mg, el paciente presentó adecuada evolución hasta lograr retiro de ventilación mecánica. La coinfección por CMV y SARS-CoV-2 a nivel pulmonar se debe sospechar clínicamente en el contexto de neumonía del paciente inmunocomprometido, lo que favorece el tratamiento correcto y oportuno que permite la recuperación total del paciente.

**Palabras clave:** Trasplante de riñón, citomegalovirus, COVID-19.

### INTRODUCCIÓN

A lo largo del último año se ha reportado que de 40 a 50% de las infecciones por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) son asintomáticas;<sup>1,2</sup> quienes desarrollan síntomas, por lo general tienen un curso leve a moderado, alrededor de 15% presenta neumonía grave requiriendo hospitalización, y aproximadamente 5% desarrolla choque séptico

**ABSTRACT.** 5% of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) by coronavirus 2 disease (COVID-19) develop acute respiratory distress syndrome (ARDS) resulting in a high mortality rate. A 36-year-old male patient with a history of renal transplant from a related living donor presented with fever of 39 °C, asthenia, adynamia, myalgias and arthralgias. Polymerase chain reaction (PCR) for (COVID-19) was performed, as well as computerized axial tomography (CAT) of the thorax with a finding of CO-RADS 5, he developed greater respiratory insufficiency requiring invasive mechanical ventilation, cultures were obtained with the result of quantitative PCR/DNAc cytomegalovirus (CMV): 554 copies/mL, valganciclovir 900 mg was started, with the patient presenting adequate evolution until mechanical ventilation was withdrawn. Co-infection by CMV and SARS-CoV-2 at pulmonary level should be clinically suspected in the context of pneumonia in the immunocompromised patient, favoring the correct and timely treatment that allows complete recovery of the patient.

**Keywords:** Kidney transplantation, cytomegalovirus, COVID-19.

e insuficiencia multiorgánica que resulta en una alta tasa de mortalidad.<sup>3,4</sup>

Varios estudios sugieren que el curso de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) podría ser menos favorable en pacientes inmunosuprimidos. Un grupo altamente vulnerable parece ser el de los portadores de trasplante renal, en quienes se ha notificado una tasa de mortalidad que fluctúa entre 20 y 28%.<sup>5-9</sup> También se ha propuesto que algunas terapias inmunosupresoras como rituximab se asocian a COVID-19 grave al compararlo con otras terapias.

A continuación presentamos el caso clínico de paciente masculino portador de trasplante renal, quien tras mostrar rechazo humoral fue tratado con rituximab, en quien además de identificar el virus SARS-CoV-2, se confirmó la coinfección por citomegalovirus (CMV), uno de los patógenos virales oportunistas más frecuentes en los receptores de trasplante de riñón. Consideramos que el éxito en el tratamiento de este caso radica en la sospecha clínica y la identificación del segundo agente en lavado bronquioloalveolar.

#### Correspondencia:

Dr. Ibzan Jahzeel Salvador-Ibarra

Hospital Ángeles Mocol. Ciudad de México, México.

Correo electrónico: ibzjah@gmail.com

Recibido: 18-VII-2021; aceptado: 30-XI-2021.

**Citar como:** Salvador-Ibarra IJ, Alva-Arroyo NV, Pizaña-Dávila A, López-González B. Coinfección por citomegalovirus y COVID-19: caso clínico. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 57-60. <https://dx.doi.org/10.35366/105533>

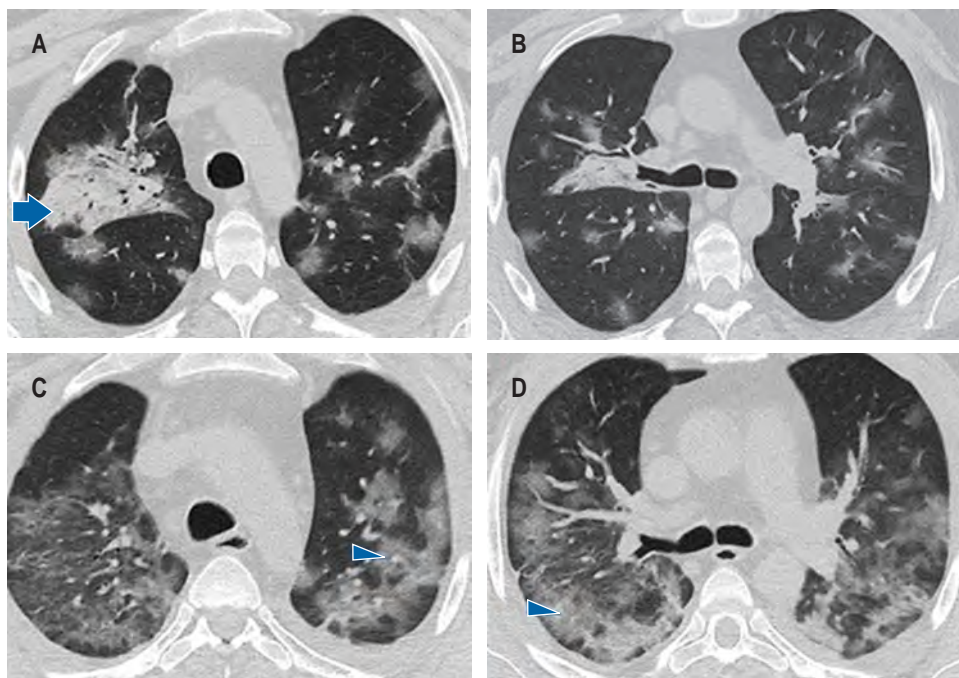
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 36 años de edad con historia de trasplante renal de donador vivo relacionado (2003) por hipoplasia renal bilateral. Presentó rechazo humoral en noviembre de 2021 y requirió manejo inmunosupresor con rituximab, para posteriormente recibir micofenolato, prednisona y tacrolimus, condicionando toxicidad hematológica e inmunosupresión grave. Además sufre de hipertensión arterial sistémica secundaria, en tratamiento con calcioantagonista e inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II. Ingresó por cuadro clínico de cuatro días de evolución caracterizado por fiebre de 39 °C, disgeusia, anosmia, tos, mialgias, artralgias. Acompañándose de disnea progresiva hasta *modified Medical Research Council* (mMRC) 4 y saturación por oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>) de 88%. Al momento de su ingreso a urgencias presentaba presión arterial: 105/65 mmHg, frecuencia cardíaca: 85 lpm, frecuencia respiratoria: 29 rpm, temperatura: 36.7 °C, SpO<sub>2</sub>: 87%, gasometría arterial (GA) presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>): 57.6 mmHg, presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>):36.6 mmHg, pH: 7.43, índice de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>): 274 mmHg. La tomografía simple de tórax confirmó la presencia de zonas en vidrio deslustrado de distribución aleatoria tanto periférica como central que afectaban más de 60% del parénquima pulmonar (*Figuras 1A y 1B*), además reveló pancitopenia. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa retrotranscriptasa (PCR-RT) para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo fue positiva. Se ini-

ció tratamiento de soporte, dexametasona 6 mg cada 24 horas y anticoagulación profiláctica con enoxaparina. Sin embargo, a las 24 horas del ingreso hospitalario desarrolló síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: 49.4 mmHg) y choque séptico. Se realizó una segunda tomografía de tórax simple que evidenció importante extensión de la neumonía (*Figuras 1C, 1D y 2*), de modo que ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para manejo avanzado de la vía aérea y ventilación mecánica asistida. Debido al deterioro clínico y radiológico y al tratarse de un paciente con toxicidad hematológica por inmunosupresores, se efectuó lavado bronquioloalveolar en el que se identificó CMV mediante reacción en cadena de la polimerasa/ácido desoxirribonucleico cuantitativa (PCR/ADNc) para citomegalovirus: 554 copias/mL. El curso clínico del paciente fue tórpido, requirió de aminas vasoactivas y terapia sustitutiva de la función renal. Sin embargo, tras la administración de valganciclovir 900 mg cada 24 horas por 21 días, aunado al resto del tratamiento, la evolución fue favorable. Se realizó traqueostomía percutánea por debilidad muscular y ventilación mecánica prologada, se logró el retiro de ventilación mecánica tras 26 días de estancia en UCI, además recuperó función renal que permitió suspender la terapia sustitutiva de la función renal. El paciente egresó cinco días después del hospital con oxígeno suplementario 2 L/minuto y rehabilitación física y respiratoria. Se hizo prueba de deglución y revisión endoscópica de la vía aérea 10 días después del egreso, en la que se descartaron malacia y estenosis, se retiró la cánula de traqueostomía.

**Figura 1:**

- A)** Tomografía simple de tórax ventana pulmonar que muestra áreas de atenuación en vidrio deslustrado predominantemente peribroncovascular y subpleural. Consolidación en el lóbulo superior derecho (flecha). **B)** Se observan imágenes en vidrio esmerilado bilaterales. **C)** Progresión de las lesiones en vidrio esmerilado, imágenes en vidrio deslustrado y consolidación en parénquima pulmonar izquierdo (cabeza de flecha). **D)** Imágenes en vidrio esmerilado con consolidación en parénquima pulmonar derecho (cabeza de flecha).





**Figura 2:** Radiografía de tórax portátil, se observa progresión de infiltrados pulmonares bilaterales diseminados.

## DISCUSIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus humano de la familia *Herpesviridae*, un  $\beta$ -Herpesvirus (HHV) igual que el HHV-6 y el HHV-7.<sup>10</sup> La primera infección ocurre en la niñez y la seroprevalencia es de 70 a 90% de la población adulta.<sup>11</sup> Después de la primera infección, la presencia del virus puede identificarse en subpoblaciones de progenitores mieloides CD34+ así como en monocitos CD14+, células dendríticas y megacariocitos.<sup>12,13</sup> En situaciones de inmunosupresión, como en los trasplantes de órganos sólidos, la infección por CMV puede ocurrir como una primoinfección o como una reactivación después de un largo período de latencia.<sup>13,14</sup>

En el caso presentado el diagnóstico y el seguimiento de la infección por citomegalovirus se realizaron con prueba PCR/ADNc tomada en muestra de lavado bronquioloalveolar, el cual es el estándar de oro y se decidió tratamiento con 900 mg de valganciclovir cada 24 horas (VO) de manera profiláctica. Actualmente, existe poca información sobre la coinfección de CMV y SARS-CoV-2. Amaral et al reportaron un caso de infección por SARS-CoV-2 y colitis invasiva por CMV tratado con éxito.<sup>15</sup>

La coinfección de CVM en pacientes con COVID-19 incrementa la morbimortalidad, ya que la reactivación del CMV puede ocurrir en cualquier momento, pero es mucho más probable en el contexto de rechazo del injerto, la inmunosupresión grave secundaria al tratamiento del mismo, con especial interés en el uso de rituximab, además del estado crítico del paciente ya establecido por la infección por SARS-CoV-2.

## CONCLUSIÓN

Hasta donde sabemos, se trata del segundo caso descrito de esta coinfección a nivel pulmonar, por lo que divulgamos nuestra experiencia, donde la coinfección por CMV y SARS-CoV-2 a nivel pulmonar pudo realizarse gracias a la alta sospecha clínica en el contexto de neumonía del paciente inmucomprometido con historia de rechazo humoral, en quien la decisión de realizar lavado bronquioloalveolar permitió un diagnóstico etiológico completo, favoreciendo el tratamiento correcto y oportuno que posibilitó la recuperación completa del paciente.

## REFERENCIAS

- 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
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) events as they happen. WHO. 2020. Available in: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
- Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(2):91-96. Doi: 10.1515/dx-2020-0046
- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;97(6):1083-1088. Doi: 10.1016/j.kint.2020.04.002
- Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382:2475-2477. Doi: 10.1056/NEJMc2011117
- Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1150-1156. Doi: 10.1681/ASN.2020030375
- Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2020;97(6):1076-1082. Doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018
- Coates PT, Wong G, Druke T, Rovin B, Ronco P. Associate editors, for the Entire Editorial Team. Early experience with COVID-19 in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2020;97(6):1074-1075. Doi: 10.1016/j.kint.2020.04.001
- Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1849-1858. Doi: 10.1111/ajt.15929
- Pass FR. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *J Infect Dis*. 1985;152(2):243-248. Doi: 10.1093/infdis/152.2.243
- Kasike BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. Kidney disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010;77(4):299-311. Doi: 10.1038/ki.2009.377

12. Paya CV. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):596-603. Doi: 10.1086/318724
13. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1758-1774. Doi: 10.1681/ASN.2004121113
14. Helanterä I, Koskinen P, Tornroth T, Loginov R, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. The impact of cytomegalovirus infections and acute rejection episodes on the development of vascular changes in 6-month protocol biopsy specimens of cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2003;75(11):1858-1864. Doi: 10.1097/01.TP.0000064709.20841.E1
15. Amaral P, Ferreira B, Roll S, Neves P, Pivetta L, Mohrbacher S, et al. COVID-19 and cytomegalovirus co-infection: a challenging case of a critically ill Patient with gastrointestinal symptoms. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(10):001911. Doi: 10.12890/2020\_001911

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



# Síndrome de hiper-IgE y úlcera eosinofílica en mucosa oral

## Hyper IgE syndrome and eosinophilic ulcer

Ilan Vinitzky-Brener,\* Carlos Alberto Carrasco-Rueda,\* Mariana Ángeles-Gálvez,\* Alejandro Alejandro-García\*

\* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

**RESUMEN.** El síndrome de hiper-IgE (SHIE) es una inmunodeficiencia primaria y trastorno poco frecuente, se caracteriza por un elevado nivel de IgE sérica, con manifestaciones cutáneas (eccema, abscesos o infecciones) e infecciones pulmonares recurrentes. Dicho trastorno se presenta en dos patrones genéticos: autosómica dominante (AD-SHIE) y autosómica recesiva (AR-SHIE). La úlcera eosinofílica (UE) de la mucosa oral se describe como una lesión benigna, autolimitada con alta predilección por la mucosa ventral de la lengua. Su diagnóstico se establece a partir del estudio histopatológico. Presentamos el caso de paciente masculino de 10 años de edad, diagnosticado con síndrome de hiper-IgE, con presencia de úlcera eosinofílica en la mucosa oral de dos meses de evolución.

**Palabras clave:** Síndrome hiperinmunoglobulina E, úlcera eosinofílica, mucosa oral.

**ABSTRACT.** Hyper-IgE syndrome is a rare disorder characterized by elevated serum IgE, with skin manifestations (abscessed, eczema and infections) and recurrent pulmonary infections. This disorder occurs in two genetic patterns: Autosomal dominant (AD-HIES) and Autosomal recessive (AR-HIES). Eosinophilic ulcer of the oral mucosa is described as a benign, self-limited lesion with high predilection for the ventral mucosa of the tongue. Its diagnosis is established by histopathological study. We report the case of a 10-year-old male patient diagnosed with Hyper IgE Syndrome, with presence of Eosinophilic Ulcer in the oral mucosa, with approximately two months of evolution.

**Keywords:** Hyper IgE syndrome, eosinophilic ulcer, oral mucosa.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiper-IgE (SHIE) es un trastorno multisistémico con características inmunológicas y no inmunológicas; la triada clínica que lo caracteriza son: elevaciones extremas de IgE sérica (mayor a 2,000 UI/mL), manifestaciones cutáneas (eccema, abscesos o infecciones estafilocócicas) e infecciones pulmonares recurrentes. Los abscesos cutáneos estafilocócicos pueden estar sin signos de inflamación (fríos), pero normalmente llenos de pus; el eccema puede presentarse como una erupción del recién nacido y por lo general es provocado por

*Staphylococcus aureus*, también se pueden manifestar candidiasis; las neumonías se complican debido a las anomalías parenquimatosas del pulmón (bronquiectasias y neumatoceles).<sup>1,2</sup>

El SHIE fue descrito por primera vez en 1966 por Davis SE, *et al.*<sup>3</sup> como «síndrome de Job» informando que dos niñas mostraban eccema grave, infecciones pulmonares y abscesos fríos relacionados con *Staphylococcus aureus*. En 1972 el síndrome fue redefinido por Buckley HR, *et al.*,<sup>4</sup> reportando dos casos que además presentaban problemas infecciosos similares y fenotipo facial distintivo junto con niveles séricos extremadamente elevados de IgE.

El SHIE es poco común, con una incidencia anual de 1:1'000,000 sin diferencia de género y raza. Es una enfermedad genética, la cual puede presentar dos patrones:

1. Autosómica dominante (AD-SHIE).
2. Autosómica recesiva (AR-SHIE).<sup>5,6</sup>

La fisiopatología del síndrome se desconoce aún; no obstante, se ha descrito la etiología de la forma autosómica dominante (AD-SHIE) que consiste en un error en los dominios de unión de ADN y SH2 fundamental para la

### Correspondencia:

Dr. Ilan Vinitzky-Brener

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

Correo electrónico: ilanvinitzky@hotmail.com

Recibido: 04-VIII-2021; aceptado: 10-XII-2021.

**Citar como:** Vinitzky-Brener I, Carrasco-Rueda CA, Ángeles-Gálvez M, Alejandro-García A. Síndrome de hiper-IgE y úlcera eosinofílica en mucosa oral. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 61-64. <https://dx.doi.org/10.35366/105534>

diferenciación de las células Th17, cuya función implica la eliminación de hongos y bacterias extracelulares mediante la producción de citosinas (IL-17, IL-22). La forma autosómica recesiva (AR-SHIE) probablemente se deba a una mutación presente en el gen TYK2, la cual surge mediante la inmunodeficiencia de células B y T.<sup>1,6</sup>

El diagnóstico deberá determinarse con base en las manifestaciones clínicas y de laboratorio, principalmente mediante la identificación de un defecto genético (mutación del gen STAT3); además, el diagnóstico se puede establecer a través de los criterios de Grimbacher (sistema de puntuación por los Institutos de Salud de EUA en pacientes con historia familiar de SHIE). Una puntuación  $\leq 30$  tiene sensibilidad de 87.5% y especificidad de 80.6%, si se obtienen menos de 20 puntos: Dx poco probable; de 20-40 puntos: Dx dudoso; y  $> 40$  puntos: Dx probable. El diagnóstico diferencial incluye la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la enfermedad granulomatosa crónica, el linfoma de células T y la dermatitis atópica.<sup>7,8</sup> En la mayoría de los pacientes con SHIE se presentan una serie de manifestaciones orales, entre ellas se encuentran anomalías en el proceso de exfoliación de la dentición temporal, en 64% aproximadamente. Dicha alteración trae como consecuencia la erupción ectópica de los dientes permanentes y el desarrollo de una maloclusión. En más de 75% de las personas con esta patología se han identificado lesiones de la mucosa oral y la encía que afectan principalmente al dorso de la lengua, el paladar, la mucosa labial y bucal.<sup>2</sup> Las lesiones en paladar suelen ser de aspecto fibroso; las anomalías en la lengua aparecen en forma de surcos superficiales; las lesiones que se desarrollan a nivel de la mucosa consisten en fisuras superficiales y estrías, parches o placas cubiertas por una capa de queratina. Todas ellas de carácter asintomático.<sup>2</sup>

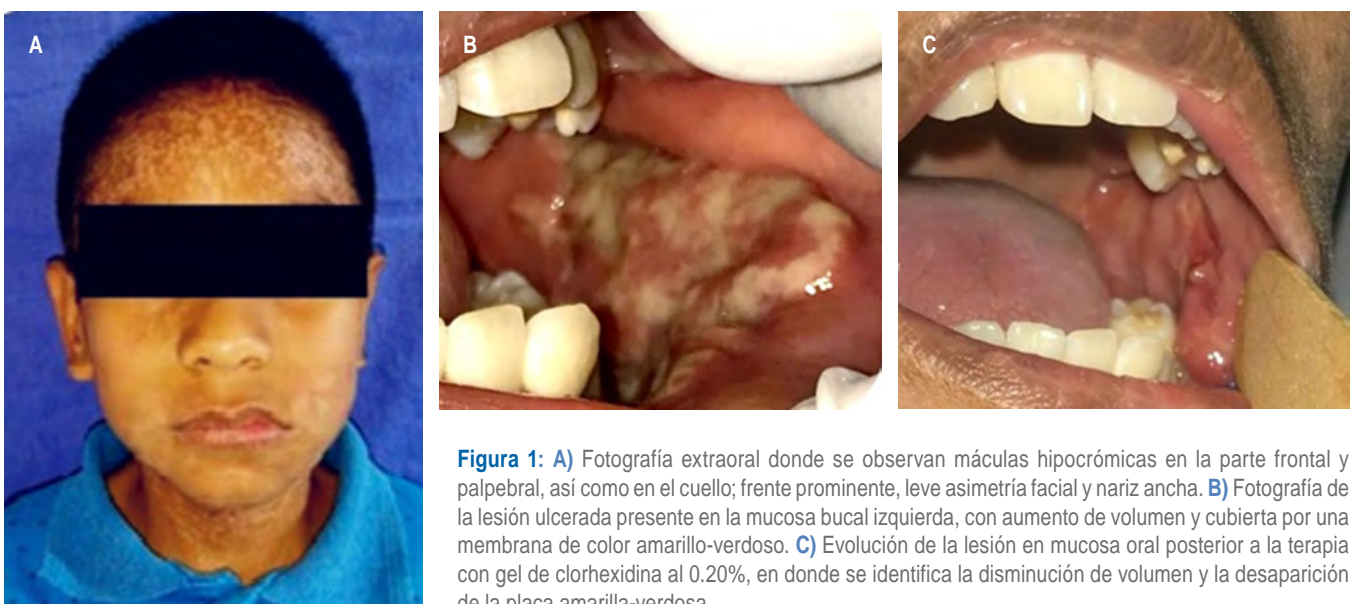
La úlcera eosinofílica de la mucosa oral (UE), también conocida como granuloma ulcerativo traumático con eosinofilia estromal (acrónimo en inglés TUGSE),<sup>9</sup> se describe como una lesión ulcerativa de carácter clínico-evolutivo benigno, autorresolutivo, poco frecuente, compuesto histológicamente por abundantes eosinófilos entre las células del infiltrado inflamatorio hallado en la dermis. Su incidencia es ligeramente más frecuente en mujeres.<sup>10,11</sup>

Clínicamente se presenta como una úlcera de 1 a 2 cm de diámetro con bordes indurados, asintomática o extremadamente dolorosa.<sup>12</sup> Histológicamente se muestra la zona ulcerada de la mucosa, cubierta por exudado fibrinoide con detritus celulares. En la base de la úlcera hay tejido de granulación y los bordes epiteliales hiperplásicos; la submucosa se encuentra ocupada por un infiltrado difuso compuesto por abundantes eosinófilos, linfocitos, plasmocitos e histiocitos.<sup>13,14</sup>

El objetivo del presente artículo es presentar el caso de un paciente diagnosticado con síndrome de hiper-IgE y úlcera eosinofílica en la mucosa oral, ya que consideramos relevante para los médicos neumólogos estar al tanto de las probables manifestaciones orales de esta condición, así como para los odontólogos es de suma importancia conocer sobre el síndrome de hiper-IgE y las repercusiones del mismo en el aparato estomatognático.

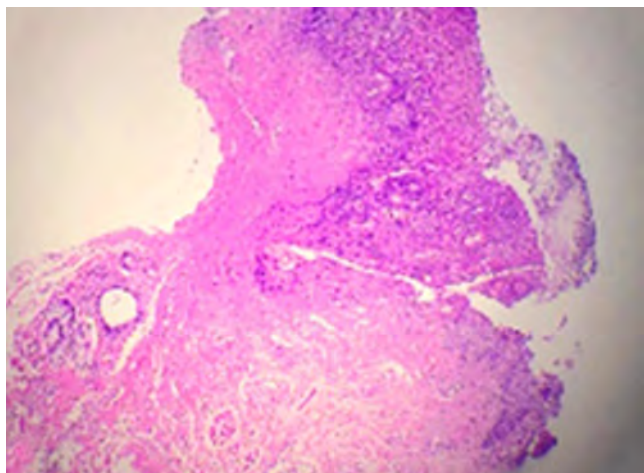
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de paciente masculino de 10 años, con los diagnósticos de SHIE, neumonía adquirida de la comunidad (NAC) y exacerbación infecciosa de bronquiectasias. El familiar refiere que el paciente estuvo ingresado dos meses



**Figura 1:** A) Fotografía extraoral donde se observan máculas hipocrómicas en la parte frontal y palpebral, así como en el cuello; frente prominente, leve asimetría facial y nariz ancha. B) Fotografía de la lesión ulcerada presente en la mucosa bucal izquierda, con aumento de volumen y cubierta por una membrana de color amarillo-verdoso. C) Evolución de la lesión en mucosa oral posterior a la terapia con gel de clorhexidina al 0.20%, en donde se identifica la disminución de volumen y la desaparición de la placa amarilla-verdosa.





**Figura 2:** Imagen microscópica con ampliación 10x, con tinción de hematoxilina-eosina; se identifica epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con edema intra- e intercelular, fibrina e infiltrado inflamatorio mixto severo difuso, eosinófilos, neoformación vascular y proliferación endotelial en un tejido conectivo fibroso denso bien vascularizado.

previos en Hospital Pediátrico por neumonía y aparición de «una lesión en la boca»; posteriormente es hospitalizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) por aparición de tos productiva con expectoración de color verde, viscosa, cantidad regular, no cianotizante, rubicundizante, cefalea a nivel frontal, precedida de náuseas y mareo durante tres días. En la valoración inicial muestra un Glasgow de 15, temperatura de 38.1 °C, FR: 38 rpm, FC: 154 ppm, TA: 110/60 mmHg, saturación de O<sub>2</sub> de 83% al aire ambiente y nivel sérico de IgE de 4,570 UI/mL, deshidratación general, refiriendo dolor a nivel abdominal. Se integra diagnóstico clínico-radiológico de neumonía, por lo cual se inicia tratamiento con ceftriaxona y fluconazol de manera empírica por eosinofilia en sangre periférica.

En la exploración facial presenta labios y mucosas deshidratadas, pabellones auriculares asimétricos, máculas hipocrómicas en la zona frontal y palpebral de la cara, así como en el cuello y los brazos y pupilas isocóricas. También manifiesta el fenotipo facial típico del síndrome: nariz ancha, frente prominente, asimetría facial y retención de algunos dientes primarios. (Figura 1A).

A la exploración intraoral se identifica la presencia de dentición mixta, múltiples lesiones cariosas, mordida abierta posterior y gingivitis generalizada. En mucosa bucal izquierda se identifica un aumento de volumen ulcerado que se extiende de la mucosa labial al carrillo, de consistencia indurada, cubierto por una membrana de color amarillo-verdoso y base sésil, por lo cual se realiza abordaje por parte del departamento de cirugía maxilofacial (Figura 1B). Se decide realizar toma de biopsia incisional, obteniendo

como resultado: úlcera eosinofílica (Figura 2). Se indica el uso de clorhexidina en gel al 0.20%. A los siete días de tratamiento se observó una notable mejoría y disminución en el tamaño y molestia de la lesión (Figura 1C).

## DISCUSIÓN

Diversos autores han publicado sobre las implicaciones orales en el SHIE, entre las que se incluyen anomalías en el cambio de dentición, alteraciones en el crecimiento facial y la alta susceptibilidad a contraer infecciones orales; sin embargo, no se encontraron casos reportados en la literatura que relacione la UE como manifestación de la mucosa bucal en pacientes con SHIE. En el presente caso, el paciente coincide con las principales características clínicas e inmunológicas del síndrome, ya que los rasgos físicos eran toscos, frente prominente, nariz ancha y retenciones dentales, tiene antecedentes de eccema, enfermedades respiratorias recurrentes (neumonía y bronquiectasias), dermatitis atópica, herpes oral, gingivitis generalizada, úlceras en la mucosa bucal y presencia de verrugas planas vulgares; por otra parte, fue de suma importancia realizar la toma de biopsia debido a la apariencia de la lesión para descartar la posibilidad de la existencia de alguna neoplasia maligna.

Grimbacher B, et al.<sup>14</sup> sospechaban que el proceso de rizólisis tardía de la dentición primaria podía ser una manifestación del mismo defecto que resulta en una respuesta inflamatoria ineficaz. Bencini AC, et al.<sup>13</sup> describen que la UE consiste en un proceso inflamatorio benigno, caracterizado por una ulceración única de bordes netos y las causas que la producen en mucosa oral son múltiples: trauma químico, físico y térmico; agentes infecciosos (bacterias, virus, hongos, parásitos, etcétera); reacciones alérgicas, enfermedades sistémicas; desórdenes linfoproliferativos. En el caso de nuestro paciente, consideramos que el desarrollo de este tipo de lesión no neoplásica está directamente relacionada con la gran susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas, fúngicas, entre otras, como resultado del error en los dominios de unión de ADN y SH2 en el gen STAT3 se presenta respuesta inflamatoria defectuosa contra patógenos.

Se decidió realizar tratamiento conservador mediante la aplicación de gel de clorhexidina al 0.20%, además de la colocación e indicación de uso de guarda oclusal; se obtuvieron resultados favorables, sin necesidad de requerir alguna otra alternativa terapéutica, tal como lo indican Ficarra G, et al.,<sup>15</sup> quienes proponen el uso de antibióticos, criocirugía, cirugía, el uso de corticoides o cirugía combinada con corticoterapia intralesional.

Es de gran importancia el diagnóstico certero de esta patología, debido a sus múltiples manifestaciones y su similitud clínica con otras entidades que responden a tratamiento y evolución diferentes. Desde el enfoque estomatológico es sumamente relevante el papel del odontólogo en el diag-

nóstico y tratamiento de estas lesiones. El neumólogo debe estar familiarizado con las implicaciones orales que pueden presentar los pacientes con SHIE y canalizarlo de manera oportuna al odontólogo para valoración y tratamiento.

### REFERENCIAS

1. Engelhardt KR, Grimbacher B. The many faces of the hyper-ige syndrome. *Primary Immunodeficiency Disorders*. 2014;241-254.
2. Freeman AF, Olivier KN. Hyper-IgE syndromes and the lung. *Clin Chest Med*. 2016; 37(3):557-567. 10.1016/j.ccm.2016.04.016
3. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1966;1(7445):1013-1015. 10.1016/s0140-6736(66)90119-x
4. Buckley HR, Wray BB, Belmaker ZE. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*. 1972;49(1):59-70.
5. Esposito L, Poletti L, Maspero C, Porro A, Pietrogrande MC, Pavesi P, et al. Hyper-IgE syndrome: dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(2):147-153. 10.1016/j.oooo.2012.04.005
6. De los Ríos AJJ, Cabanillas BLY, Huamani-Condori XP. Síndrome de hiperinmunoglobulinemia e reporte de un caso. *Revista Médica Basadrina*. 2016;10(1):34-44.
7. Hernández MVJ, Carvajal CE, Herrera MM. Síndrome de Job o enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE: a propósito de un paciente. *Medicent Electrón*. 2016;20(2):137-141.
8. Freeman AF, Domingo DL, Holland SM. Hyper IgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations. *Oral Dis*. 2009;15(1):2-7. 10.1111/j.1601-0825.2008.01463.x
9. Vera SB, Delhom VJ, Baquero RHMC, Vera SF. Úlcera eosinofílica lingual: un reto diagnóstico de patogénesis controvertida. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2013;35(3):128-132.
10. Rodríguez DE, Álvarez CC, Blanco BS, Galache OC, Requena CC. Dermatitis eosinofílicas (I). *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94(2):65-79.
11. Guzmán A, Mendoza G. Dientes natales y enfermedad de Riga-Fede. *Dermatol Pediatr Lat*. 2005;3(2):152-157.
12. Borst J, Ma L. Oral ulcerations in a patient with autosomal dominant hyper-IgE syndrome (AD-HIES). *BMJ Case Rep*. 2020;13(11):e236705. 10.1136/bcr-2020-236705
13. Bencini AC, Bencini CA, Strada V, Florencia Soldavini M, Bruno GM, Cordeu MF, et al. Úlcera eosinofílica de la mucosa oral. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2009;31(4):257-263.
14. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340(9):692-702. 10.1056/NEJM199903043400904
15. Ficarra G, Prignano F, Romagnoli P. Traumatic eosinophilic granuloma of the oral mucosa: a CD30+(Ki-1) lymphoproliferative disorder? *Oral Oncol*. 1997;33(5):375-379. 10.1016/s1368-8375(97)00014-6

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



## Homenaje al Dr. Jaime Villalba Caloca. A un año de su partida

### Tribute to Dr. Jaime Villalba Caloca. At one year after his departure

José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

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

**Citar como:** Sandoval-Gutiérrez JL. Homenaje al Dr. Jaime Villalba Caloca. A un año de su partida. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 65. <https://dx.doi.org/10.35366/105535>

*El que no sabe Biología Molecular está frito.*  
Dr. Jaime Villalba Caloca  
Cirujano de Tórax. Doctor en Ciencias

El Dr. Jaime Villalba Caloca falleció el 18 de noviembre de 2020 en plena pandemia respiratoria, a la semana se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas un homenaje a este gran maestro de la Neumología y Cirugía de Tórax en el país, fui invitado por parte de la Dirección General para participar en dicho evento, donde expresé el siguiente discurso:

El presente año 2020 será recordado en nuestro Instituto como aquel del impacto de la pandemia del COVID-19 y en el cual el Dr. Jaime Villalba Caloca partió.

Llegué como residente de Neumología a nuestro Instituto a inicio de este siglo, en la Dirección General estaba el Doctor, que además asumía el cargo de Profesor Titular del Curso, se encontraba en la recta final de su responsabilidad administrativa.

Cuando la casualidad nos encontraba, recibíamos su saludo y cortesía, siempre directo, frontal, gozaba del respeto, cariño y admiración de la inmensa mayoría del personal de salud, no importando la jerarquía.

Fue pionero de la Cirugía de Tórax y Trasplante Pulmonar en Latinoamérica, en el último tercio de su vida tuvo un interés particular en la investigación, logrando un Doctorado por el Instituto Politécnico

Nacional, además de su incorporación al Sistema Nacional de Investigadores.

Mi relación con él se hizo más estrecha el día que me invitó a dar una plática en el Comité de Bioética Hospitalaria que él mismo presidía, hablé de un tema sensible desde el punto de vista tanatológico como el de la eutanasia, posteriormente me incorporé a dicho comité y por espacio de 10 años teníamos una sesión mensual ordinaria y cuando se necesitó la extraordinaria, formamos un Cineclub con temas de Ética Médica, dimos conferencias sobre este tema en varios lugares del Instituto, siempre tuve su simpatía a pesar que algunas ocasiones había temas que nos obligaba a discutir nuestros puntos de vista personales, al final la concordia y el respeto prevalecía.

Llegó a lo que se denomina la tercera edad y siempre mantuvo una vitalidad envidiable.

Tuvo un cariño superior a nuestro Instituto, el cual nos es difícil inculcar actualmente, pero es muy necesario que así sea.

Fuimos compañeros de lucha cuando los azares del destino nos lo imponían.

Cada fin de año organizaba un desayuno junto con nuestra querida Lulú, su fiel escudera, siempre se mostró alegre, creo que fuimos una extensión de su familia, que orgullosamente aceptábamos.

Era interesante oír sus anécdotas, tenía un sentido del humor inigualable, combinado con seriedad.

Es difícil despedir a un maestro, amigo y compañero, a pesar de tener varias décadas de diferencia de edad con el Doctor, me era muy agradable platicar con él.



Dr. Jaime Villalba Caloca  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2017/nt172i.pdf>

Recuerdo cuando me apoyó a rendirle un merecido homenaje al Dr. Ismael Cosío Villegas, fundador de nuestro Instituto, en una sesión general, la forma en que platicaba sus experiencias con el Maestro hizo que la misma fuera una conferencia memorable, al final su humildad se reflejó al acercarse a mí y preguntarme ¿lo hice bien?

Pudimos lograr uno de sus sueños, publicar el libro de Bioética Institucional, el cual le había dedicado muchos años y trabajo, pero las editoriales no cumplían con lo acordado, en forma ágil con el apoyo de la industria cumplimos ese deseo, teniendo el mismo actualmente en versión papel y en forma electrónica, para distribución gratuita desde un año antes de su deceso.

Cuando las preguntas de la vida nos obligan responder a la misma ¿cómo me gustaría envejecer? Sin duda, la respuesta rápida será como el Dr. Villalba; la otra pregunta es ¿tendré el temple, carácter y disposición del Maestro? Espero que el paso del tiempo me aclare la respuesta.

La memoria no se apagará en el recuerdo del Dr. Villalba Caloca, homenajes como éste y los venideros mantendrán la flama de este gran hombre y su luz nos señalará el camino en tiempos de oscuridad.

Hay que recordar que él llegó a nuestro Hospital cuando había otra pandemia: la tuberculosis, la llamada «peste blanca», parecía ser un mal incurable, con el trabajo, entrega y servicio, inclusive arriesgando la vida, pudieron afrontarla saliendo avante.

Este ejemplo debe ser y es la guía actual, haremos lo necesario y si la situación lo exige, más de lo necesario.

¡Por siempre Dr. Jaime Villalba Caloca!  
¡Por Siempre INER!  
Muchas gracias.

Discurso leído el 25 de noviembre de 2020 en la sesión general del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas en homenaje al Dr. Jaime Villalba Caloca.

**Correspondencia:**

**Dr. José Luis Sandoval-Gutiérrez**  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

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



## Importancia de una vía aérea superior permeable, previo al uso de cánula nasal de alto flujo en pacientes obesos con COVID-19

### Importance of a patent upper airway, prior to the use of a high-flow nasal cannula in obese patients with COVID-19

Esteban Vergara-de la Rosa,\*<sup>†</sup>  
Olenka Alcas,<sup>§</sup> José Galvez-Olortegui\*<sup>¶</sup>

\*Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute, Trujillo, Perú; <sup>†</sup>Hospital Regional Docente de Trujillo, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú; <sup>‡</sup>Clínica Internacional, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú; <sup>§</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

**Citar como:** Vergara-de la Rosa E, Alcas O, Galvez-Olortegui J. Importancia de una vía aérea superior permeable, previo al uso de cánula nasal de alto flujo en pacientes obesos con COVID-19. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 66-67. <https://dx.doi.org/10.35366/105536>

Sr. Editor, leímos con atención el artículo: *Enfermedad COVID-19 en adultos jóvenes mexicanos hospitalizados*.<sup>1</sup> Los autores señalan que la obesidad es un factor predictor de hospitalización y de mal pronóstico en pacientes jóvenes con COVID-19. Si bien la hipertensión y la diabetes *mellitus* tipo II son las principales comorbilidades asociadas a una presentación tórpida, la obesidad, cada vez en aumento, también es un factor importante a considerar en el manejo de la oxigenación en pacientes hospitalizados con COVID-19. Una de las estrategias de manejo de la oxigenación en pacientes con hipoxemia por SARS-CoV-2 es el uso de la cánula nasal de alto flujo (CNAF), propuesta como una alternativa segura y efectiva.

El uso de la oxigenoterapia con CNAF se ha incrementado de 12 a 49% en centros hospitalarios durante la primera y tercera ola de la pandemia, respectivamente;<sup>2</sup> disminuyendo el uso de la ventilación mecánica y las complicaciones

de ésta.<sup>3</sup> Asimismo, su uso correcto disminuye de manera relevante la producción de aerosoles, convirtiéndola en una gran alternativa de oxigenoterapia durante la COVID-19. Sin embargo, el mayor uso de la CNAF no se acompaña del conocimiento del tipo de pacientes que pueden tener éxito o fracaso durante su aplicación; asimismo, no hay información sólida si su aplicación en pacientes obesos tendría los mismos resultados que en pacientes no obesos.<sup>2</sup>

La obesidad es, quizá, una de las comorbilidades que podría alterar la permeabilidad del flujo aéreo en la vía aérea superior en su camino hacia la vía aérea inferior, produciendo una inadecuada oxigenación ante el uso de la CNAF. El reporte de fracasos al tratamiento con CNAF, principalmente en pacientes varones y obesos de 60.9 y 52.2%, respectivamente,<sup>3</sup> supone la presencia de otros factores adicionales en los obesos que pueden justificar un uso cauteloso en la aplicación de la CNAF. Lo anterior obliga a preguntarnos: ¿es necesario evaluar la permeabilidad de la vía aérea superior previo al uso de la CNAF en pacientes obesos con COVID-19?

En pacientes obesos con COVID-19 que usen CNAF, las posibles causas de fracaso, relacionadas a un inadecuado pasaje del flujo aéreo en la vía aérea superior, podrían ser: 1) mayor resistencia al flujo aéreo en toda la vía aérea superior en obesos comparado con los no obesos, que podría alterar el pasaje del flujo aéreo hacia la vía aérea inferior; 2) mayor resistencia nasal en pacientes, principalmente varones obesos; donde el colapso aéreo retrolingual y la menor permeabilidad faríngea a nivel del velo del paladar podría disminuir la oxigenación transnasal de la CNAF; 3) Asociación entre obesidad, apnea obstructiva del sueño e hipertensión, considerando que una inadecuada oxigenación en pacientes obesos con apnea obstructiva del sueño podría empeorar la hipertensión,<sup>4</sup> e incrementar el riesgo como comorbilidad en pacientes con COVID-19 y 4) la presencia de la asociación de obesidad, edad y género masculino (mayor número de pacientes varones COVID-19 con mayores

complicaciones,<sup>3</sup> asociados directamente con la obstrucción nasal.

Estas posibles causas de fracaso refuerzan la necesidad de asegurar una vía aérea superior permeable, a través de la evaluación de toda la vía aérea superior en pacientes obesos con COVID-19 previo al uso de la CNAF. Planteamos que dicha evaluación de la vía aérea superior debe permitir la identificación de posibles factores anatómicos o funcionales que alteren un adecuado flujo aéreo hacia la vía aérea inferior. Una alternativa sería la evaluación endoscópica de toda la vía aérea superior, la cual se puede realizar en forma simple y ambulatoria mediante el procedimiento de una nasolaringoscopia flexible; la cual, al realizarla mediante un abordaje posterior al paciente, disminuye la posibilidad de contagio por la COVID-19.<sup>5</sup> La realización de dicho procedimiento en los diferentes ambientes hospitalarios (unidad de admisión, unidad de internamiento, unidad de cuidados intensivos) en todos los pacientes obesos COVID-19, contribuiría en una mejor decisión del uso de CNAF, permitiría un uso precoz (dentro de las primeras 24 horas), señalado como un factor asociado con la reducción de la intubación y de mortalidad,<sup>5</sup> o decidir directamente la ventilación mecánica.

Finalmente, es necesario la realización de futuros estudios, a gran escala, que permitan identificar y protocolizar la evaluación de la vía aérea superior en pacientes obesos, previa al inicio de la CNAF, que ayudaría a asegurar una vía aérea superior permeable, fortaleciendo la aplicación de la CNAF en forma precoz y segura en pacientes obesos con COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Sánchez-Ríos CP, Jiménez-Cabrera OG, Barreto-Rodríguez O, Téllez-Navarrete NA. Enfermedad COVID-19 en adultos jóvenes mexicanos hospitalizados. *Neumol Cir Torax.* 2021;80(2):105-110. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2021/nt212e.pdf>
2. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews

- of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anesth* [Internet]. 2020;67(9):1217-1248. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01740-2>
3. Garner O, Dongarwar D, Salihu HM, Barrantes Perez JH, Abraham J, McBride C, et al. Predictors of failure of high flow nasal cannula failure in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respir Med* [Internet]. 2021;185:106474. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106474>
  4. Lin J, Suurna M. Sleep apnea and sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(4):827-833. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.009>
  5. Vergara-de la Rosa E, Vergara-Tam R, Chavez-Cruzado E, Galvez-Olortegui T, Galvez-Olortegui J. El apoyo de la endoscopia nasal posterior en la obtención de hisopado nasofaríngeo durante la COVID-19. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2022;79(1):91-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35312252/>

*Correspondencia:*

**Dr. Esteban Vergara-de la Rosa**

*Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute, Trujillo, Perú.*

**Correo electrónico:** [estebanvergara@scientiaceri.com](mailto:estebanvergara@scientiaceri.com)



## Respuesta

### Reply

Carla Paola Sánchez-Ríos,\*  
Oscar Gabriel Jiménez-Cabrera,‡  
Omar Barreto-Rodríguez,\*  
Norma Angélica Téllez-Navarrete\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México; ‡Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, México.

**Citar como:** Sánchez-Ríos CP, Jiménez-Cabrera OG, Barreto-Rodríguez O, Téllez-Navarrete NA. Respuesta. *Neumol Cir Torax*. 2022; 81 (1): 68. <https://dx.doi.org/10.35366/105537>

Estimado Dr. Esteban Vergara de la Rosa *et al.*  
Me permito comentar lo siguiente respecto a su carta al editor.

Como centros de referencia nacional en México para la atención de pacientes con COVID-19 forma grave y crítica, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México y en el Centro Médico del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM) Toluca, Estado de México, fuimos pioneros en el uso de dispositivos de alto flujo para el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipoxémica de los pacientes COVID-19. Cabe destacar que si bien al inicio había gran desconocimiento del comportamiento de la transmisibilidad del virus y se desconocía el mecanismo del potencial aumento de riesgo de contagio nosocomial por generación de aerosoles, conforme fue avanzando la evidencia científica nos sumamos a las recomendaciones unísonas respecto a su uso por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Sociedad Torácica Italiana, el Comité de Cuidados Respiratorios de la Sociedad Torácica China, la Sociedad de Cuidados Intensivos de Australia y

Nueva Zelanda, y declaraciones conjuntas de las sociedades alemanas de cuidados intensivos, anestesia y medicina de emergencia, Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos.

Para cuando se empezó el reclutamiento de los pacientes de nuestro estudio, no se contaba con evidencia científica completamente a favor del uso de la cánula nasal de alto flujo (CNAF), ni el perfil descrito del subgrupo de pacientes COVID-19 que serían los más beneficiados. En ambos centros hubo la necesidad de ampliación de la plantilla trabajadora por la demanda en la atención de pacientes críticos, lo cual, sumado a la temporal falta de capacitación del personal de nuevo con nula o poca experiencia en el uso de dispositivos de altos flujos, se favoreció el abogar de manera intrahospitalaria por intubación orotraqueal temprana en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) por COVID-19, pues una ventaja sobre otros dispositivos de oxigenoterapia (diferentes a CNAF) que no proporcionan efecto de presión positiva y confort respiratorio sobre la ventilación mecánica invasiva (VMI), era la disminución del riesgo de entorpecer el daño pulmonar por la propia lesión pulmonar inducida por taquipnea.

En nuestra cohorte, la obesidad en personas jóvenes se convirtió en una de las principales comorbilidades conocidas por el paciente antes de su ingreso, asociada al deterioro y gravedad de infección por SARS-CoV-2 y, si bien los pacientes de nuestra cohorte no fueron beneficiados por esta terapia, en ambos hospitales personas jóvenes con SIRA evitaron la intubación con uso de CNAF y prono despierto, cuya evidencia con el paso de los meses fue contundente para favorecer su uso.

Consideramos, respecto a lo que comenta sobre la necesidad de evaluaciones rápidas de la permeabilidad de vías aéreas superiores que es algo real, necesario, factible y útil, por lo que nos sumamos a esa

recomendación para seguir posicionando a las CNAF como una alternativa terapéutica contemplada para este espectro de pacientes COVID-19 y otros, pues con el paso del tiempo seguros estamos de que seguiremos enfrentando personas con SIRA por diferentes causas que de manera concomitante presenten obesidad y oclusión parcial mecánica de la vía aérea, cuyo manejo sin VMI y con CNAF podría mejorar su pronóstico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, *et al.* High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth*. 2020;67(9):1217-1248. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01740-2>
2. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000892. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00892-2020>
3. Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, *et al.* Compared to NIPPV, HFNC is more dangerous regarding aerosol dispersion and contamination of healthcare personnel: we are not sure. *Crit Care*. 2020;24(1):482. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03184-y>
4. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, *et al.* High-flow nasal cannula in critically ill patients with severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(7):1039-1042. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2007LE>
5. Gershengorn HB, Hu Y, Chen JT, Hsieh SJ, Dong J, Gong MN, *et al.* The impact of high-flow nasal cannula uses on patient mortality and the availability of mechanical ventilators in COVID-19. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(4):623-631. Available in: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202007-803OC>

### Correspondencia:

**Dra. Carla Paola Sánchez-Ríos**

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

**Correo electrónico:** pao1144tosto@gmail.com



## 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 editoriales, artículos originales, artículos de revisión, ideas y perspectivas, casos clínicos de interés, imagenología respiratoria, mundo respiratorio y cartas al editor. Las notas editoriales y las revisiones 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. Editorial:** artículos escritos por autores expertos sobre un tema, se escribirán por encargo explícito del Comité Editorial.

- a) **Autores:** máximo 3.
- b) **Texto:** máximo 1,000 palabras.
- c) **Figuras y tablas (número total):** 2.
- d) **Referencias bibliográficas:** máximo 15.

**II. Artículo original:** puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Autores:** sin límite.
- b) **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.)
- c) **Resumen estructurado:** máximo 250 palabras. Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords* de 3 a 5.
- d) **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).
- e) **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.)
- f) **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.
- g) **Discusión:** con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- h) **Referencias bibliográficas:** deberá seguir las especificaciones descritas más adelante (ver lista de verificación).
- i) **Número de palabras:** un máximo de 3,000. Figuras y tablas (en total), archivos separados y extensión JPG: 12 máximo.

**III. Artículo de revisión:**

- a) **Autores:** máximo 4.
- b) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- c) **Resumen:** en español y en inglés con un máximo de 250 palabras no estructurado, con palabras clave y *keywords* de 3 a 5.

- d) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- e) **Referencias bibliográficas:** reciente y necesaria sin límite.
- f) **Número de palabras:** 3,000 máximo.

**IV. Ideas y perspectivas:** sección dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica.

- a) **Autores:** máximo 4.
- b) **Resúmenes:** sin resúmenes.
- c) **Palabras clave:** de 3 a 5.
- d) **Texto:** 2,000 palabras.
- e) **Figuras y tablas (total):** 4.
- f) **Referencias bibliográficas:** 10.

**V. Casos clínicos de interés:** (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos).

- a) **Autores:** máximo 4.
- b) **Título:** debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- c) **Resumen:** máximo 200 palabras, no estructurado, con palabras clave y abstract con *keywords* de 3 a 5 en ambos casos. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- d) **Introducción:** se trata la enfermedad o causa atribuible.
- e) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Figuras máximo 2 (pueden integrar a otras, p. ej. figura 1a,

1b, 1c). Las figuras o tablas van en archivos aparte y en extensión JPG.

- f) **Discusión:** se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- g) **Número de palabras:** máximo 1,500.
- h) **Referencias:** máximo 10.

**VI. Imagenología respiratoria:** publicación de una (1) imagen o video, por lo general de tipo endoscópico o histopatológico, de especial singularidad por la rareza de la presentación clínica de la enfermedad o proceso diagnosticado.

- a) **Autores:** máximo 3.
- b) **Resumen:** sin resúmenes ni palabras clave.
- c) **Texto:** máximo 200 palabras.
- d) **Figuras y tablas:** máximo 1.
- e) **Referencias:** máximo 5.

**VII. Mundo respiratorio:** esta sección es para documentos de interés social, bioética y normativos.

- a) **Autores:** máximo 1.
- b) **Resúmenes:** sin resúmenes ni palabras clave.
- c) **Texto:** máximo 750 palabras.
- d) **Figuras y tablas:** máximo 1.
- e) **Referencias:** máximo 3.

**VIII. Carta al Editor:** artículos dirigidos al Editor en Jefe en los que se aportarán argumentos a favor o en contra sobre artículos publicados recientemente en la Revista.

- a) **Autores:** máximo 3.
- b) **Resumen:** sin resúmenes ni palabras clave.
- c) **Texto:** máximo 750 palabras.
- d) **Figuras y tablas:** máximo 1.
- e) **Referencias:** máximo 5.

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.





## Lista de verificación

### ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse a través del editor en línea disponible en: <http://ntc.medigraphic.com>
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta. Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- En el editor en línea, el material debe insertarse en el formato correspondiente al tipo de artículo: investigación, revisión, caso clínico, etcétera. **Una vez seleccionado el tipo de artículo, deberá copiar y pegar el texto del trabajo de acuerdo a las secciones que le sean indicadas.**

### Título, autores y correspondencia

- Incluye:
  - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres.
  - 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto.
  - 3) Créditos de cada uno de los autores.
  - 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo.
  - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono y dirección electrónica del autor responsable.

### Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 250 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
  - 1) Introducción,
  - 2) Objetivos,

- 3) Material y métodos,
- 4) Resultados y
- 5) Conclusiones.

- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.
- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo cinco.

### Texto

- El manuscrito no debe exceder las 3,000 palabras (Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones). Título, autores, adscripción, correspondencia, resúmenes, palabras clave y referencias son aparte.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen. En el caso de las abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano no se requiere especificar su significado.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico; la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- Al final de la sección de Material y métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

### Reconocimientos

- En el caso de existir, los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias.

### Referencias

- Incluir 40 máximo. Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en las tablas o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación de la tabla o figura en el texto.

- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine* (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 2/Ago/2019). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen, páginas inicial y final y DOI. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Corona-Martínez LA, González-Morales I, Fragoso-Marchante MC. Implicaciones del peso corporal de adultos mayores hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad en la capacidad para expectorar, gravedad al ingreso y letalidad. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 13-18. <https://dx.doi.org/10.35366/105527>

Siete o más autores:

Juárez-Hernández F, García-Benítez MP, Fariás-Contreras JP, Rojas-Varela R, Hurtado-Duarte AM, Sotelo-Robledo R et al. Escala tomográfica para evaluar la gravedad de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 6-12. <https://dx.doi.org/10.35366/105526>

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Broadus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE Jr., Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS (eds). *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2016.

Capítulos de libros:

Gutierrez CJ, Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF Jr. Radiologic imaging of thoracic abnormalities. In: Sellke FW, Del Nido PJ, Swanson SJ. *Sabiston & Spencer surgery of the chest.* 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. p 25-37.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar

[https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit\\_format.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html) (accesado 2/Ago/2019).

### Tablas

- La información que contengan no se repite en el texto o en las figuras.

- Estarán encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada tabla por sí solo explicará su contenido y permitirá correlacionarlo con el texto acotado.

### Figuras

- Se considerarán como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales y en extensión JPG. Cada figura deberá elaborarse de manera individual.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones serán concisos y explícitos.

### Fotografías

- Serán de excelente calidad, en color o blanco y negro. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 dpi (ppp). Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

### Pies de figura

- Señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les correspondan.

### Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en las leyes del país donde se realicen [en México: Ley General de Salud (Título Quinto): <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-quinto/capitulo-unico/>], así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectúen.

- Los experimentos en animales se ajustarán a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realicen.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

### Conflicto de intereses

Los autores deben declarar si existe o no conflicto de intereses:

No

Sí

Conflicto de intereses de los autores.  
Fuentes de apoyo para el trabajo. En caso de existir apoyo, deberán incluirse los nombres de los patrocinadores junto con explicaciones del papel de esas fuentes, si las hubiera, en el diseño del estudio; la recolección, análisis e interpretación de los datos; la redacción del informe; la decisión de presentar el informe para su publicación.

### Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la revista **Neumología y Cirugía de Tórax**, los derechos de autor serán propiedad de la Revista.

Nombre y firma de todos los autores

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Lugar y fecha:







# 80

## CONGRESO SMNyCT

21-25 Junio 2022



**CINTERMEX**  
Monterrey, N.L. México  
[www.congresoneumologia2022.mx](http://www.congresoneumologia2022.mx)