2 - 2022

ISSN 0028-3746

VOL. 81 NO. 2 ABRIL-JUNIO, 2022

NCT

Neumología y Cirugía de Tórax

Tratamiento ambulatorio de COVID-19: un aprendizaje pendiente

TRABAJOS ORIGINALES

- Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México
- Perfil clínico que facilita la sospecha de cáncer de pulmón para un diagnóstico oportuno
- Hipoventilación alveolar crónica en pacientes pediátricos a altitud moderada
- El entrenamiento médico en la intubación orotraqueal con caja de acrílico en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2 disminuye el tiempo de exposición

MUNDO RESPIRATORIO

Dr. Antonio Soda Merhy. Reconocimiento al Mérito Académico Dr. Jaime Villalba Caloca 2022, INER

www.revistanct.org.mx

REVISTA OFICIAL DE:
SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX,
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS

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,
www.medigraphic.com/neumologia,
www.smnyct.org.mx,
www.iner.salud.gob.mx,
www.socune.sld.cu
www.neumoparaguay.org,
www.soboneumo.com,
www.neumofedeca.org

Imagen de la portada: Afección pulmonar en COVID-19.

Imagen de coronavirus: https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23312
Imagen de tórax: https://www.freepik.com/free-photo/3d-render-medical-background-with-male-figure-lungs-covid-19-virus-cells_22404919.htm#query=3d%20render%20of%20medical%20background%20with%20male%20figure%20and%20lungs%20and%20covid%2019%20virus&position=0&from_view=search&track=sph

Diseño de portada:
Emma Samantha González Benítez

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, preprensa, impresión y distribución por Graphimedic, 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

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/ejnls/index.php

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza
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

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax

CONTENIDO

Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

EDITORIAL

Tratamiento ambulatorio de COVID-19: un aprendizaje pendiente 78
Cristóbal Guadarrama-Pérez

TRABAJOS ORIGINALES

Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México 80
Dulce Cinthia Soriano-Hernández, Daniel Juárez-Carmona, Yolanda González, Laura Elena Carreto-Binaghi

Perfil clínico que facilita la sospecha de cáncer de pulmón para un diagnóstico oportuno 86
Renata Báez-Saldaña, Alberto Vargas-Rojas, D. Yair Chavarría-Castro, Uriel Rumbo-Nava, Belinda Contreras-Garza, Paulina Guinto-Ramírez, Óscar Arrieta

Hipoventilación alveolar crónica en pacientes pediátricos a altitud moderada 94
Ángela Andrea Pesántez-Abril, Adriana del Carmen Alva-Chaire, Francisco Javier Cuevas-Schacht

El entrenamiento médico en la intubación orotraqueal con caja de acrílico en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2 disminuye el tiempo de exposición 103
Adriana del Carmen Luna-Castañeda, Carlos Juárez-Ortiz, Abril Arellano-Llamas, María Viridiana Figueroa-Gómez, Blanca Estela Martínez-Martínez, Laura Patricia Thomé-Ortiz, Ingrid Basemat Guerrero-Macías, Areli Pichardo-Estrada, Carlos Ramos-Verástica, Ricardo Flores-Galindo

TRABAJOS DE REVISIÓN

Los eicosanoides como reguladores de procesos inflamatorios e inmunológicos en la tuberculosis pulmonar 109
Ana Luisa Escalona-Sarabia, Esmeralda Juárez

Efectos fisiopatológicos del cigarro electrónico: un problema de salud pública 121
Marnix Valdemar Martínez-Larenas, Ángel Antonio Montañez-Aguirre, César Antonio González-Valdelamar, Mariana Fraga-Duarte, Gabriela Cossío-Rodea, Juan Carlos Vera-López

IDEAS Y PERSPECTIVAS

Reflexiones sobre la práctica actual de la medicina 131
Antonio Soda-Merhy

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS

Embolización percutánea del conducto torácico en quilotórax iatrogénico. Reporte de caso 134
Jorge Guerrero-Ixtlahuac, Melissa Pamela Solano-Velásquez, Estefanía Murrieta-Peralta, Gustavo Adolfo Villegas-Villa

Uso de bedaquilina durante el embarazo en una paciente con TB-MDR. Primer reporte de caso en México 138
Paola L. López-de la Cruz, Samuel Ruiz-Pérez, Rafael Laniado-Laborín

Coccidioidomicosis y aspergilosis en un paciente con secuelas por tuberculosis pulmonar 141
Rogelio Flores-Acosta, Miroslava Félix-Ponce, Alejandra Isabel Jiménez-Gracia, Rafael Laniado-Laborín

Criptococoma pulmonar gigante en paciente inmunocompetente: reporte de caso 144
Laura Mestre-Orozco, Rosa María Vicuña-González, Freddy Rafael Domínguez-Sosa, Julio César López-Valdés

MUNDO RESPIRATORIO
NOTICIAS Y COMENTARIOS

Congresos y contagios. Neumólogos como pacientes 147
José Luis Sandoval-Gutiérrez

Dr. Antonio Soda Merhy. Reconocimiento al Mérito Académico Dr. Jaime Villalba Caloca 2022, INER 149
Armando Castorena-Maldonado

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax

CONTENTS

Vol. 81 - No. 2 / April-June 2022

EDITORIAL

Outpatient treatment of COVID-19: a pending learning 78
Cristóbal Guadarrama-Pérez

ORIGINAL RESEARCH

Pre-hospital treatment of COVID-19 patients from a reference hospital in Mexico City 80
Dulce Cinthia Soriano-Hernández, Daniel Juárez-Carmona, Yolanda González, Laura Elena Carreto-Binaghi

Clinical profile that facilitates the suspicion of lung cancer for a timely diagnosis 86
Renata Báez-Saldaña, Alberto Vargas-Rojas, D. Yair Chavarría-Castro, Uriel Rumbo-Nava, Belinda Contreras-Garza, Paulina Guinto-Ramírez, Óscar Arrieta

Chronic hypoventilation in pediatric patients at moderate altitude 94
Ángela Andrea Pesántez-Abril, Adriana del Carmen Alva-Chaire, Francisco Javier Cuevas-Schacht

Medical training in orotracheal intubation with acrylic box in pediatric SARS-CoV-2 patients decreases exposure time 103
Adriana del Carmen Luna-Castañeda, Carlos Juárez-Ortiz, Abril Arellano-Llamas, María Viridiana Figueroa-Gómez, Blanca Estela Martínez-Martínez, Laura Patricia Thomé-Ortiz, Ingrid Basemat Guerrero-Macías, Areli Pichardo-Estrada, Carlos Ramos-Verástica, Ricardo Flores-Galindo

REVIEWS

Eicosanoids as regulators of inflammation and immunology process during pulmonary tuberculosis 109
Ana Luisa Escalona-Sarabia, Esmeralda Juárez

Pathophysiological effects on E-cigarettes: a public health issue 121
Marnix Valdemar Martínez-Larenas, Ángel Antonio Montañez-Aguirre, César Antonio González-Valdelamar, Mariana Fraga-Duarte, Gabriela Cossío-Rodea, Juan Carlos Vera-López

IDEAS AND PERSPECTIVES

Reflections on the current practice of medicine 131
Antonio Soda-Merhy

CLINICAL CASES OF INTEREST

Percutaneous embolization of the thoracic duct in iatrogenic chilotorax. Case report 134
Jorge Guerrero-Ixtlahuac, Melissa Pamela Solano-Velásquez, Estefanía Murrieta-Peralta, Gustavo Adolfo Villegas-Villa

Use of bedaquiline during pregnancy in a patient with MDR-TB. First case reported in Mexico 138
Paola L. López-de la Cruz, Samuel Ruiz-Pérez, Rafael Laniado-Laborín

Coccidioidomycosis and aspergillosis in a patient with pulmonary tuberculosis sequelae 141
Rogelio Flores-Acosta, Miroslava Félix-Ponce, Alejandra Isabel Jiménez-Gracia, Rafael Laniado-Laborín

Giant lung cryptococcoma in immunocompetent patient: case report 144
Laura Mestre-Orozco, Rosa María Vicuña-González, Freddy Rafael Domínguez-Sosa, Julio César López-Valdés

RESPIRATORY WORLD NEWS AND COMMENT

Congresses and contagions. Pulmonologists as patients 147
José Luis Sandoval-Gutiérrez

Dr. Antonio Soda Merhy. Recognition of Academic Merit Dr. Jaime Villalba Caloca 2022, INER 149
Armando Castorena-Maldonado

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Editorial
doi: 10.35366/108492

Tratamiento ambulatorio de COVID-19: un aprendizaje pendiente

Outpatient treatment of COVID-19: a pending learning

Cristóbal Guadarrama-Pérez*

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

La pandemia del 2020 por SARS-CoV-2 permitió visibilizar los grandes pendientes que aún se encuentran en el Sistema de Salud mexicano; sin dejar de reconocer que la medicina mexicana especializada no ha dejado de crecer debido a los esfuerzos individuales o de grupos reducidos alojados en instituciones aisladas del país como lo son los centros médicos, institutos nacionales de salud y universidades, logrando aportaciones importantes en algunas áreas de manera intermitente.

Hoy en día, encontramos un Sistema de Salud desarticulado, sin directrices claras en políticas sanitarias. Las estrategias preventivas no son un tema central gubernamental a pesar de la costosa y larga pandemia sufrida, seguimos con programas preventivos rezagados sin una clara definición de prioridades. Los centros de primer nivel de atención cuentan con recursos humanos con insuficiente capacitación, con laboratorios clínicos con equipamiento limitado, escasez de medicamentos y en la mayoría de los casos con alta demanda de atención. Durante la emergencia sanitaria por la COVID-19, las unidades hospitalarias, tanto públicas como privadas, sufrieron la reconversión física de áreas; con personal de salud de apoyo con poco entrenamiento para el diagnóstico; tratamiento y manejo de complicaciones, estas últimas a veces más graves que la propia infección por el tipo de comorbilidades de pacientes afectados (adultos mayores, obesidad, diabetes, neumopatía o cardiopatía crónica, etcétera) que requerían unidades de cuidados intensivos, mismas que a veces no se tenían disponibles o, en el mejor de los casos, sin lo necesario para su operación.

Cerca de 85 a 90% de los infectados desarrollaron una enfermedad leve a moderada; la gran mayoría fueron atendidos por médicos de consultorios particulares o de farmacias, debido a que en su mayoría no contaban con seguridad social y existía una gran saturación del sistema de salud público y privado, de otra forma, no hubiesen podido ser tratados. Sin embargo, entre 10 y 15% de los infectados desarrollaría una forma grave de la enfermedad, muchos de ellos no detectados a tiempo, con tratamientos inadecuados, con un curso de la enfermedad grave y con complicaciones (no menos graves). Los médicos de primer nivel de atención (consultorios particulares o de farmacias) no contaban con la experiencia en la atención de padecimientos respiratorios agudos graves o de tratamientos con fármacos muy especializados que requerían una vigilancia estrecha durante su uso (como los anticoagulantes, esteroides, antibióticos de gran espectro y manejo de gases medicinales).

En este número se publica el artículo de Soriano-Hernández DC *et al.*, *Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México*,[1] el cual describe que las comorbilidades más frecuentes encontradas en los pacientes al ingreso fueron obesidad (50.5%), seguida de hipertensión arterial sistémica (36.6%) y diabetes *mellitus* (26.7%). La mayoría de los casos recibieron entre cuatro y cinco medicamentos como tratamiento prehospitalario; los medicamentos que se prescribieron con mayor frecuencia fueron los corticosteroides y antibióticos. Reportándose una mortalidad de 39% debido a alguna complicación; mientras que 55% de los pacientes fueron egresados por mejoría. En este contexto, los pacientes que llegaban graves a las unidades de urgencias tenían el antecedente de ser multitratados con largas recetas (antibióticos, antivirales, esteroides, AINE, multivitamínicos) durante varios días. En ocasiones afectaba

Correspondencia:
Dr. Cristóbal Guadarrama-Pérez
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.
Correo electrónico: cris.iner@gmail.com

Citar como: Guadarrama-Pérez C.Tratamiento ambulatorio de COVID-19: un aprendizaje pendiente. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 78-79. https://dx.doi.org/10.35366/108492

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 78-79

el pronóstico de los pacientes por el retraso en la atención hospitalaria, modificando la evolución de la enfermedad y favoreciendo coinfecciones por gérmenes oportunistas (hongos, micobacterias, etcétera) y de infecciones nosocomiales una vez hospitalizados (*Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas*), con un incremento en los días de hospitalización, de ventilación mecánica y con impacto en morbimortalidad y en los costos de la atención.[2]

Los lineamientos terapéuticos emitidos por la Secretaría de Salud en 2021 para el manejo de la pandemia en México intentaron mostrar directrices de tratamiento más claras en función al peso de los niveles de evidencia científica hasta ese momento. En la literatura científica mundial había demasiada información a favor y en contra para varios grupos de medicamentos, dejando abierta la posibilidad de su uso según la interpretación hasta no contar con una mejor evidencia.[3] La pandemia sigue y pueden surgir otras, por lo que es de suma importancia no dejar de observar, analizar y reflexionar cómo podemos ir mejorando todos los puntos cruciales ante una emergencia sanitaria de este tamaño. Es importante seguir fortaleciendo nuestro primer nivel de atención (centros de salud comunitarios, unidades de medicina familiar y consultorios particulares), en cuanto a su estructura básica de operación y con educación médica continua (difusión del conocimiento científico actualizado). Asimismo, se requiere mejorar los sistemas de referencia y contrarreferencia (acercamiento y coordinación entre los niveles de atención) con la finalidad de no demorar la atención prioritaria de los pacientes que requieren valoración y manejo más especializado. Por último, se requiere revisar la regulación y supervisión del funcionamiento de los consultorios particulares con registros en expedientes de los pacientes atendidos en sus comunidades.

El reto sigue y la realidad nos rebasa, por lo que es necesario el trabajo conjunto y organizado en todos los niveles de atención y con todos quienes atendemos a estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Soriano-Hernández DC, Juárez-Carmona D, González Y, Carreto-Binaghi LE. Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México. Neumol Cir Torax. 2022;81(2):78-79. https://dx.doi.org/10.35366/108492
2. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Consenso de personas expertas del sector salud. México: SSA; 2022.
3. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México del grupo interinstitucional. México: SSA; 2021

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Original

doi: 10.35366/108493

Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México

Pre-hospital treatment of COVID-19 patients from a reference hospital in Mexico City

Dulce Cinthia Soriano-Hernández,* Daniel Juárez-Carmona,* Yolanda González,* Laura Elena Carreto-Binaghi*

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

D.C. Soriano-Hernández y D. Juárez-Carmona compartieron responsabilidades de primer autor.

RESUMEN. Introducción y objetivo: a más de un año del surgimiento de la COVID-19, se han considerado muchas terapias farmacológicas, todas basadas en la evaluación crítica de la literatura emergente. El objetivo principal de nuestro estudio fue conocer el tratamiento prehospitalario de los pacientes con COVID-19. **Material y métodos:** se revisaron 101 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) con diagnóstico de COVID-19 durante la segunda ola de la pandemia. Se conformó una base de datos y se realizó estadística descriptiva utilizando el programa GraphPad Prism versión 8. **Resultados:** el promedio de edad de los pacientes fue de 52.3 (± 11.9) años. Los pacientes recibieron de 4-5 medicamentos como tratamiento prehospitalario; los medicamentos que más se prescribieron fueron corticosteroides y antibióticos. **Conclusiones:** los pacientes con COVID-19 recibieron un gran número de medicamentos innecesarios durante la atención médica prehospitalaria; varios de ellos se prescribieron a pesar de la falta de evidencia científica sobre su uso y de las recomendaciones nacionales e internacionales para tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, tratamiento prehospitalario.

ABSTRACT. Introduction and objective: more than a year after the emergence of COVID-19, many drug therapies have been considered, all based on a critical evaluation of the emerging literature. The main objective of our study was to know the pre-hospitalary treatment of patients with COVID-19. **Material and methods:** we reviewed 101 clinical records of hospitalized patients at the Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas National (INER) diagnosed with COVID-19 during the second wave of the pandemic. A database was created, and descriptive statistics were performed using the software GraphPad Prism version 8. **Results:** the mean age of the patients was 52.3 (± 11.9) years. Patients received 4-5 medications as pre-hospital treatment; the most commonly prescribed medications were corticosteroids and antibiotics. **Conclusions:** COVID-19 patients received a large number of unnecessary medications during pre-hospital medical care; several of them were prescribed despite the lack of scientific evidence on their use and the national and international recommendations for treating the disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pre-hospitalary treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) descrita en diciembre de 2019 resultó en una pandemia con una incidencia rápidamente creciente. A más de dos años del surgimiento de la COVID-19 se han considerado muchas terapias farmacológicas para su tratamiento y ha sido necesario actualizar con frecuencia las prácticas sobre su uso con base en una evaluación crítica de la literatura emergente. Las prácticas relacionadas con la evaluación y el tratamiento de la COVID-19 durante los primeros seis meses de la pandemia tuvieron amplias variaciones en todo el mundo. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad se ajustaron las medidas de soporte: los pacientes con enfermedad leve por lo general se recuperaban en casa, con cuidados mínimos y aislamiento, mientras que los pacientes con enfermedad moderada debían ser monitoreados frecuentemente, y en ocasiones hospitalizados,[1] debido a que podían progresar a una enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipoxémica y requerir soporte ventilatorio prolongado.[2]

Correspondencia:
Dra. Laura Elena Carreto-Binaghi
Correo electrónico: lecarreto@iner.gob.mx

Recibido: 12-XII-2021; aceptado: 27-VII-2022.

Citar como: Soriano-Hernández DC, Juárez-Carmona D, González Y, Carreto-Binaghi LE. Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 80-85. https://dx.doi.org/10.35366/108493

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 80-85

En un inicio, existió interés por el reposicionamiento de fármacos como la cloroquina e hidroxicloroquina, en ocasiones acompañadas por azitromicina, basado en reportes de ensayos clínicos aleatorizados con una muestra pequeña.[3,4] Ambos fármacos se han utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes debido a sus efectos inmunomoduladores y particularmente por su acción sobre citocinas proinflamatorias, incluidas la interleucina-1 (IL-1) y la IL-6.[5] Su uso en COVID-19 se justificaba en los efectos antivirales que estos fármacos ejercen *in vitro* contra el SARS-CoV-2 y, en asociación con azitromicina, se sugirió que podría reducir la carga viral.[3,4] En México, el 6 de junio de 2020 se publicaron las «Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19» donde se proponía el uso de estos fármacos.[6] Con el paso del tiempo y la publicación de estudios internacionales, se observó que no había ningún efecto beneficioso de la cloroquina o la hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19.[7,8] El ensayo clínico RECOVERY (por su nombre en inglés, *Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy*) mostró que la hidroxicloroquina no disminuyó la mortalidad en los pacientes hospitalizados en comparación con el tratamiento estándar (medidas de sostén).[9] El 23 de diciembre de 2020 la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés, *Infectious Diseases Society of America*) modificó sus guías para desestimar el uso de hidroxicloroquina más azitromicina como una recomendación fuerte, con evidencia de certeza moderada.[10]

Inicialmente se sugirió también el uso de glucocorticoides debido a la preocupación por la presencia de un estado hiperinflamatorio que provoca las manifestaciones graves de la COVID-19, y además se investigaron otras terapias inmunomoduladoras. Se propusieron varias intervenciones terapéuticas para mitigar la lesión orgánica inflamatoria en esta neumonía viral y se debatió ampliamente el valor de los glucocorticoides.[11] Un ensayo que incluía el uso de un ciclo corto de metilprednisolona mostró efecto beneficioso únicamente en pacientes mayores de 60 años con COVID-19 grave; sin embargo, seguía existiendo incertidumbre sobre el uso de los glucocorticoides.[12] Después, el ensayo RECOVERY reportó que la dexametasona redujo la mortalidad entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, a pesar de que el beneficio se limitó a los pacientes que recibieron oxígeno suplementario, siendo mayor entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica.[13] En su actualización de septiembre de 2020, la IDSA agregó a la dexametasona como una recomendación con una evidencia de certeza moderada;[10] no obstante, este fármaco no mejoró el pronóstico de los pacientes que no recibieron oxígeno suplementario y podía tener efectos indeseables, por lo tanto, no se recomienda para el tratamiento de COVID-19 leve o moderada.[1]

El uso de la ivermectina se evaluó de forma empírica en estudios no controlados para COVID-19,[14] y posteriormente su uso no se recomendaba fuera del contexto de un ensayo clínico.[10] El 31 de marzo de 2021 la Organización Mundial de la Salud publicó una advertencia sobre el uso inadecuado de la ivermectina para el tratamiento de COVID-19, considerando la falta de evidencia científica acerca de su eficacia y seguridad en el tratamiento de esta enfermedad.[15]

Los antimicrobianos se han utilizado de manera excesiva durante la pandemia de COVID-19. Algunos, como la doxiciclina, por la suposición de que sus efectos intracelulares podrían reducir la replicación viral, así como evitar el daño celular y la expresión de moléculas inflamatorias.[16] Otros, como los macrólidos, por su potencial efecto inmunomodulador[17] que pudiera contrarrestar el proceso inflamatorio exagerado de la COVID-19, se han utilizado de forma individual y en combinación con otros fármacos.[4] En la actualidad, sólo se recomienda el uso de antibióticos cuando exista evidencia clínica y/o microbiológica de una infección bacteriana asociada a la neumonía por SARS-CoV-2 y deben considerarse esquemas cortos de tratamiento.[1]

Considerando las guías clínicas sobre el uso de diversos fármacos contra la COVID-19, el objetivo de este estudio fue describir los medicamentos que se indicaron de manera ambulatoria (antes de la hospitalización) a los pacientes atendidos en el INER durante el segundo repunte de casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 101 pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) con diagnóstico de COVID-19, durante el período de abril a septiembre de 2021, cuando se presentó un repunte de casos, de acuerdo con la información de la Dirección General de Epidemiología de México. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron al INER, que firmaron el consentimiento informado (los pacientes o sus familiares) y que tenían el expediente completo para su revisión. Se realizó un muestreo por conveniencia.

Se recolectaron datos demográficos de los pacientes, antecedentes patológicos, días de evolución y síntomas de la enfermedad y el desenlace al egreso hospitalario; se conformó una base de datos y se realizó estadística descriptiva utilizando el programa GraphPad Prism, versión 8. Se analizaron los tratamientos que los pacientes recibieron de manera ambulatoria (antes de la hospitalización) para determinar si había asociación con la defunción o el egreso por mejoría de los pacientes. Los medicamentos se separaron por grupo de fármacos y posteriormente se realizó la prueba U de Mann-Whitney (no paramétrica) para determinar si

existían diferencias entre los grupos; se consideró significativa una $p \leq 0.05$. También se describió la frecuencia de indicación, lo cual se refiere al número de veces que fue indicado un medicamento, pues a algunos pacientes les recetaron el mismo fármaco en varias ocasiones diferentes durante su evolución.

Este proyecto siguió las consideraciones éticas mencionadas en la Declaración de Helsinki,[18] en su última actualización en Fortaleza, Brasil, y forma parte del protocolo E08-20, aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INER. Se mantuvo la confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

RESULTADOS

En la *Tabla 1* se resumen las características demográficas de la población de estudio. De los 101 pacientes estudiados, el promedio de edad fue 52.3 años (± 11.9); 55% de los pacientes fueron egresados por mejoría, mientras que 39% falleció. La mayoría de los pacientes tenía como antecedente patológico la obesidad (50.5%), seguida de hipertensión arterial sistémica (36.6%) y diabetes *mellitus* (26.7%). El promedio de días que estuvieron hospitalizados fue 10.9 días. Entre los síntomas referidos principalmente por los pacientes o sus familiares se encontraron fiebre (60.4%), mialgias (45.5%) y cefalea (40.6%). El síntoma respiratorio referido más frecuentemente por los pacientes o sus familiares fue la disnea (83.2%); los síntomas gastrointestinales fueron los menos frecuentemente referidos, entre ellos la diarrea (9.9%), dolor abdominal (3.0%) y vómito (2.0%). A su ingreso, los pacientes presentaban una saturación de oxígeno promedio de 63% (± 18.4).

En la *Tabla 2* se muestran los distintos fármacos utilizados para el tratamiento ambulatorio de la infección por SARS-CoV-2 agrupados según la función de cada tipo de fármaco, por ejemplo, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, etcétera. Algunos medicamentos se agruparon bajo el nombre de «vías aéreas», a pesar de tener diversos mecanismos de acción, considerando que su utilidad radica en mejorar el proceso ventilatorio del paciente. En la tabla también se detalla la cantidad de veces que cada medicamento fue indicado y el número de pacientes en los que se prescribió.

Los pacientes recibieron entre cuatro y cinco medicamentos como tratamiento prehospitalario. Los medicamentos que se prescribieron con mayor frecuencia fueron los corticosteroides y antibióticos. La dexametasona fue el corticosteroide más prescrito (47 pacientes); mientras que, en el grupo de los antibióticos, la azitromicina se encontró en primer lugar (31 pacientes), seguida de ceftriaxona (25 pacientes), levofloxacino (15 pacientes) y claritromicina (11 pacientes).

Tabla 1: Características demográficas de la población estudiada, N = 101.

	n (%)
Características demográficas	
Edad*	52.3 ± 11.9
Índice de masa corporal (kg/m^2)	31.6 ± 6.1
Fallecimientos	40 (39.6)
Egresos por mejoría	55 (54.5)
Egresos por traslado/voluntarios	1 (1.0)
Antecedentes patológicos	
Obesidad‡	51 (50.5)
Hipertensión arterial sistémica	37 (36.6)
Diabetes *mellitus*	27 (26.7)
Alcoholismo	7 (6.9)
Enfermedad pulmonar§	16 (15.8)
Enfermedad cardíaca¶	4 (4.0)
Enfermedad renal	2 (2.0)
Enfermedad hepática	1 (1.0)
Días de evolución*	10.9 ± 5
Síntomas	
Fiebre	61 (60.4)
Cefalea	41 (40.6)
Mialgias	46 (45.5)
Artralgias	42 (41.6)
Ataque al estado general	75 (74.3)
Disnea	83 (83.2)
Tos	52 (52.5)
Rinorrea	11 (10.9)
Odinofagia	31 (30.7)
Diarrea	10 (9.9)
Dolor abdominal	3 (3.0)
Hiporexia	16 (15.8)
Vómitos	2 (2.0)
Disosmia	11 (10.9)
Saturación de oxígeno al ingreso*	63% (± 18.4)

* Media ± desviación estándar.
‡ Obesidad se definió como índice de masa corporal > 30, de acuerdo con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud.
§ Cuatro pacientes presentaban tos crónica, cuatro neumopatía obstructiva crónica, dos neumonía intersticial inespecífica, dos enfermedad intersticial, uno fibrosis pulmonar y uno asma.
¶ Los cuatro pacientes presentaban insuficiencia cardíaca crónica.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fueron el tercer grupo de fármacos que más se prescribió de manera ambulatoria para el tratamiento de COVID-19; a un total de 41 personas se les prescribió paracetamol, mientras que a 20 se les administró ibuprofeno. En menor proporción se realizó la prescripción de antihistamínicos y anticoagulantes; la enoxaparina fue el anticoagulante con mayor frecuencia de indicación (nueve pacientes). Los pacientes o sus familiares también refirieron prescripción de broncodilatadores, e incluso a cuatro pacientes se les indico algún inmunomodulador.

Tabla 2: Medicamentos indicados en la población estudiada para manejo ambulatorio de la infección por SARS-CoV-2, N = 101.

Fármaco	Frecuencia de indicación	Número de pacientes, (%)
Antibióticos		
Azitromicina	31	31 (30.7)
Ceftriaxona	25	25 (24.7)
Levofloxacino	15	15 (14.9)
Claritromicina	11	11 (10.9)
Amikacina, amoxicilina	4	7 (6.9)
Cefixima, cefalexina, moxifloxacino, penicilina, cefotaxima	2	10 (9.9)
Eritromicina, lincomicina, ciprofloxacino, nitrofurantoína, bencilpenicilina, ampicilina, ertapenem, clindamicina, norfloxacino, cefuroxima, cefalotina	1	8 (7.9)
AINE		
Paracetamol	41	41 (40.6)
Ibuprofeno	20	20 (19.8)
Aspirina	12	12 (11.9)
Metamizol	10	10 (9.9)
Naproxeno	3	3 (2.9)
Meloxicam	2	2 (1.9)
Nimesulida, clonixinato de lisina, serratiopeptidasa, diclofenaco	1	4 (3.9)
Vías aéreas		
Ambroxol	12	12 (11.9)
Acetilcisteína	5	5 (4.9)
Bromuro de ipratropio + salbutamol	4	4 (3.9)
Salbutamol	6	6 (5.9)
Doxofilina, bromhexina, dextrometorfano, levodropropizina, teofilina, benzonatato	1	6 (5.9)
Corticosteroides		
Dexametasona	47	47 (46.5)
Prednisona	14	14 (13.8)
Budesonida/formoterol, budesónida/bromuro de ipratropio	4	8 (7.9)
Beclometasona, betametasona	3	7 (6.9)
Metilprednisolona	2	2 (1.9)
Deflazacort/salmeterol/propionato de fluticasona, dexametasona + bromuro de ipratropio/ salbutamol, fluticasona	1	3 (2.9)
Antihistamínicos		
Loratadina	3	3 (2.9)
Clorfenamina	2	2 (1.9)
Anticoagulantes		
Enoxaparina	9	9 (8.9)
Rivaroxabán	4	4 (3.9)
Apixabán	4	4 (3.9)
Heparina	3	3 (2.9)
Dabigatrán	1	1 (0.9)
Clopidogrel	1	1 (0.9)
Antivirales		
Oseltamivir	18	18 (17.8)
Lopinavir/ritonavir	2	2 (1.9)
Amantadina, aciclovir, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir	1	3 (2.9)
Inmunomoduladores		
Interferón beta, gamaglobulina, pidotimod, tocilizumab	1	4 (3.9)

AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

Contenido

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 ha generado dificultades en la atención de los pacientes, en un principio debido al desconocimiento del virus y de la enfermedad propiamente, así como por el incremento súbito de casos en todos los países, que en ocasiones sobrepasaron las capacidades de los distintos sistemas de salud en el mundo. Con el tiempo surgieron guías de tratamiento basadas en recomendaciones de los países que manejaron los primeros casos de esta enfermedad. Al inicio, estas recomendaciones incluían medicamentos utilizados en diversas infecciones virales y antiinflamatorios en general, y después se consideraron puntos clave observados en los pacientes graves, como la inflamación sistémica y las alteraciones en la coagulación.

Al comenzar la segunda ola de la pandemia por COVID-19, ya se contaba con información suficiente respecto a la efectividad de algunos de los fármacos de reposicionamiento para uso de emergencia en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Con base en los estudios clínicos, las guías de práctica clínica se modificaron, descartando la efectividad del uso de la cloroquina o la hidroxicloroquina, la combinación de la hidroxicloroquina con azitromicina y de la ivermectina.[10] Aunque se observó que el uso de la dexametasona reduce la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19, se restringió su utilidad únicamente para los pacientes que requieren oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica.[13]

En esta revisión, se evaluó el seguimiento de las recomendaciones en las guías para el tratamiento de la COVID-19, con un enfoque en la atención primaria prehospitalaria y se evaluó si existía una correlación con el desenlace de los pacientes atendidos en el INER. Se observó que a pesar de las recomendaciones existentes para el tratamiento de los pacientes con COVID-19, se prescribieron dexametasona y prednisona en la mitad de los pacientes durante la atención primaria que recibieron antes de ingresar al INER. También se observó la prescripción de antibióticos sin evidencia de infección bacteriana, siendo la azitromicina el más comúnmente utilizado.

No se observaron diferencias en el desenlace de los pacientes a quienes se les prescribieron esteroides antes de la hospitalización en comparación con los que no los recibieron. Estos resultados concuerdan con la revisión de Annane, donde el uso de glucocorticoides no se asoció con un mayor riesgo de infección bacteriana o un retraso en la eliminación del virus.[19]

Un dato interesante que encontramos en este estudio es que todos los tipos de medicamentos se aplicaron en pacientes que inicialmente tenían un cuadro con síntomas leves y, aparentemente, no evitaron que los pacientes desarrollaran un cuadro grave que requiriera hospitalización, considerando que todos ellos ingresaron al INER para su atención médica. Sin embargo, una de las limitaciones del estudio es la dificultad de analizar el efecto del tratamiento prehospitalario sobre el tratamiento hospitalario y el desenlace de los pacientes, considerando que encontramos un gran número de variables referentes a la cantidad y tipo de medicamentos utilizados, así como las variables propias de los individuos, como edad, sexo y presencia de comorbilidades, que en conjunto pueden contribuir a la evolución de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Ante la falta de un tratamiento específico contra el virus de SARS-CoV-2, y la variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo la gravedad del cuadro clínico, es importante seguir las recomendaciones de instancias de salud nacionales e internacionales, que se basan en la evidencia científica más recientemente generada, y que consideran distintos grupos poblacionales para su elaboración. El uso de fármacos de reposicionamiento ha sido una opción comúnmente utilizada en la práctica clínica. No obstante, el desconocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y la incapacidad de predecir el desenlace de cada paciente no debe ser un motivo para abusar de medicamentos innecesarios, como los antibióticos, que involucra otros problemas de importancia en la salud pública mundial, como la resistencia bacteriana. No es conveniente exceder el uso de otros fármacos que han demostrado utilidad en un grupo específico de pacientes, como los esteroides, pues su uso indiscriminado podría tener consecuencias desfavorables en el desenlace clínico. Además, se deben considerar los efectos adversos de todos los fármacos, especialmente cuando se utilizan en combinación; su uso debe ser prudente en pacientes con una enfermedad que aún continúa en estudio a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(18):1757-1766. doi: 10.1056/nejmcp2009249.
2. Zhou F, Yu T, Du R, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Liu J, Cao R, Xu M, *et al*. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. Cell Discov. 2020;6(16):6-9. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, *et al*. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

5. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;42(2):145-153. doi: 10.1007/s12016-010-8243-x.
6. Secretaría de Salud. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. Coronavirus.gob.mx. Published online 2020:1-8.
7. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, *et al*. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/nejmoa2019014.
8. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, *et al*. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
9. The RECOBERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
10. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, *et al*. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020: ciaa478.
11. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. Lancet. 2020;395(10225):683-684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
12. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-revillas F, Gómez-Barquero J. GLUCOCOVID : a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. Published online 2020:1-24.
13. The RECOBERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/nejmoa2021436.
14. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA AF. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: a randomised controlled double blind dose response study in Lagos. Published online 2021. doi: doi.org/10.1101/2021.01.05.21249131.
15. World Health Organization. La OMS desaconseja usar ivermectina para tratar la COVID-19 si no es en ensayos clínicos. Tratamiento de la COVID-19 con ivermectina.
16. Sagris M, Kokkinidis DG, Lempesis IG, *et al*. Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Rev Cardiovasc Med. 2020;21(4):565-575. doi: 10.31083/J.RCM.2020.04.264.
17. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2):106053. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106053.
18. Association WM. World medical association declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA - J Am Med Assoc. Published online 2013:2013-2016. Available in: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318
19. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. J Intensive Med. 2021;1(1):14-25. doi: 10.1016/j.jointm.2021.01.002.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Original

doi: 10.35366/108494

Perfil clínico que facilita la sospecha de cáncer de pulmón para un diagnóstico oportuno

Clinical profile that facilitates the suspicion of lung cancer for a timely diagnosis

Renata Báez-Saldaña,[*,‡] Alberto Vargas-Rojas,[*,‡] D. Yair Chavarría-Castro,[*,‡] Uriel Rumbo-Nava,[*] Belinda Contreras-Garza,[*,‡] Paulina Guinto-Ramírez,[*,‡] Óscar Arrieta[§]

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. México; ‡ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México. México; §Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México. México.

RESUMEN. Introducción: el cáncer de pulmón (CP) por lo general se diagnostica tardíamente. El entendimiento de cómo se presentan los pacientes al momento de su diagnóstico es útil para la identificación temprana de la enfermedad. **Objetivo:** identificar el perfil clínico de pacientes con cáncer de pulmón que permita sospechar el diagnóstico y proponer un algoritmo para su referencia temprana. **Material y métodos:** serie de casos prospectiva de cáncer de pulmón. Se estudiaron las características generales, tabaquismo, exposición a humo de leña, tiempo desde el inicio de síntomas al diagnóstico, y el tipo y frecuencia de los síntomas y se analizó su asociación con derrame pleural. **Resultados:** la mediana de la edad fue 65 años, 55% fueron hombres. Antecedente de tabaquismo 50.2%, exposición a humo de leña 43.9%. La mediana del tiempo desde el inicio de síntomas al diagnóstico fue de 120 días y en 94% éste fue de más de tres semanas. Los síntomas más frecuentes fueron tos 88%, tos por tres semanas o más 94.6%, disnea 75.2%, dolor torácico 50%, pérdida de peso 70%, hemoptisis 22%, derrame pleural neoplásico 44.9%. La presencia simultánea de disnea, dolor torácico y saturación de oxígeno < 88% se asociaron a derrame pleural OR (IC 95%) 7.54 (3.28-17.34). **Conclusiones:** en pacientes adultos que refieran tos por tres semanas o más y/o cualquiera de los siguientes síntomas: disnea, dolor torácico, pérdida de peso, hemoptisis o fatiga que no se expliquen con base en un diagnóstico deberán evaluarse mediante una radiografía de tórax para su referencia temprana a una unidad especializada.

Palabras clave: cáncer de pulmón, síntomas, diagnóstico, derrame pleural, diagnóstico temprano del cáncer de pulmón.

ABSTRACT. Introduction: lung cancer (LC) is usually diagnosed late. Understanding how patients present at the time of their diagnosis it is useful for early identification of the disease. **Objective:** to identify the clinical profile of patients with lung cancer, allowing to suspect the diagnosis and to propose an algorithm for early referral. **Material and methods:** prospective case series of lung cancer. The general characteristics, smoking, exposure to wood smoke, time from symptom onset to diagnosis and the type and frequency of symptoms were studied and their association with pleural effusion was analyzed. **Results:** the median age was 65 years, 55% were men. History of smoking 50.2%, exposure to wood smoke 43.9%. The median time from symptom onset to diagnosis was 120 days and in 94% it was more than 3 weeks. The most frequent symptoms were cough 88%, cough for 3 weeks or more 94.6%, dyspnea 75.2%, chest pain 50%, weight loss 70%, and hemoptysis 22%. Malignant pleural effusion 44.9%. Dyspnea, chest pain and oxygen saturation < 88% simultaneously were associated with pleural effusion OR (95% CI) 7.54 (3.28-17.34). **Conclusions:** adult patients who report cough for 3 weeks or more and/or any of the following symptoms: dyspnea, chest pain, weight loss, hemoptysis, or fatigue that are not explained by established diagnosis, should be evaluated by chest x-ray for early referral to a specialized unit.

Keywords: lung cancer, symptoms, diagnosis, pleural effusion, early diagnosis lung cancer.

Correspondencia:
Dra. Renata Báez-Saldaña
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. México.
Correo electrónico: baezrd@unam.mx

Recibido: 27-IV-2022; aceptado: 29-VIII-2022.

Citar como: Báez-Saldaña R, Vargas-Rojas A, Chavarría-Castro DY, Rumbo-Nava U, Contreras-Garza B, Guinto-Ramírez P, et al. Perfil clínico que facilita la sospecha de cáncer de pulmón para un diagnóstico oportuno. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 86-93. https://dx.doi.org/10.35366/108494

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón en México se ubica dentro de las primeras 10 causas de incidencia y mortalidad por cáncer. Sus tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad son similares, 5.3 y 4.9 por 100,000 habitantes,[1] dicha similitud se atribuye a que en el contexto de la historia natural del cáncer de pulmón, éste por lo general se diagnostica tardíamente, lo que se asocia a una tasa de supervivencia muy baja.[2] El bajo rendimiento para el diagnóstico temprano se debe por una parte a las peculiaridades de la anatomía

pulmonar como la ausencia de terminales nerviosas para el dolor, así, una lesión maligna puede crecer e inclusive dar metástasis fuera del tórax antes de que provoque síntomas. Otra gran parte referente al retraso en el diagnóstico se atribuye tanto al paciente como al médico. En el Reino Unido los pacientes tardaron una mediana de 12 meses entre el inicio de los síntomas y la primera visita con el médico general.[3] En otro estudio de pacientes suecos el promedio fue de 43 días con un intervalo mínimo máximo de cero a 256 días[4] y aun cuando el paciente se presenta con el médico general con síntomas sugestivos de cáncer de pulmón, éste puede no considerar el diagnóstico debido a que los síntomas son inespecíficos y en la práctica general es una patología poco frecuente. El cáncer de pulmón puede presentarse con una amplia gama de síntomas, siendo los más comunes la tos, disnea, dolor torácico, pérdida de peso, disfonía, anorexia y fatiga entre otros.[5,6] Y ha sido calificado como una enfermedad silenciosa, ya que carece de síntomas o signos centrales únicos que puedan funcionar como indicadores tempranos, la hemoptisis puede considerarse una excepción, ya que está fuertemente asociada con el cáncer de pulmón, aunque es bastante rara como primer síntoma silencioso.[7]

La radiografía de tórax es el primer estudio de gabinete que se debe practicar en pacientes con síntomas respiratorios que pudieran deberse a cáncer de pulmón, lo ideal es realizarla en un plazo no mayor de 14 días para favorecer el diagnóstico oportuno;[8] sin embargo, esto se logró en 35% de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón de acuerdo con los resultados de un estudio reciente desarrollado en Inglaterra, donde también demostraron que el tiempo entre la primera visita con el médico general y la realización de la radiografía de tórax fue de 49 días, con un intervalo intercuartil de cinco a 172 días.[9] El retraso en el diagnóstico se podría reducir tras el cribado de sujetos asintomáticos con factores de riesgo y mediante una mejor identificación del paciente sintomático que ya tiene la enfermedad. Aunque el cribado reduce la tasa de incidencia de mortalidad (IRR) entre 0.85 [95% CI, 0.75-0.96] y 0.75 [95% CI, 0.61-0.90][10] en México no hay un programa público activo de cribaje para el cáncer de pulmón. En el presente estudio nos vamos a referir al diagnóstico clínico de cáncer de pulmón en el paciente sintomático, debido a que la información disponible para apoyar al médico de primer contacto para distinguir entre los pacientes que pueden tener cáncer de pulmón de los que tienen síntomas inespecíficos asociados a una enfermedad respiratoria benigna es escasa. La importancia relativa de las características clínicas de estos casos no se ha descrito previamente en nuestra población. El entendimiento de cómo se presentan los pacientes con cáncer de pulmón al momento de su diagnóstico será de utilidad para una referencia temprana con el especialista, así como para un diagnóstico oportuno de la enfermedad. Nuestro objetivo fue identificar el perfil clínico sustentado en los síntomas de pacientes con cáncer de pulmón, que permita sospechar el diagnóstico y proponer un algoritmo para su referencia temprana.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por los comités institucionales de investigación y ética en investigación. El diseño es una serie de casos prospectiva que se desarrolló de 2013 a 2019 en un hospital de referencia de enfermedades respiratorias de la Ciudad de México. Se incluyeron casos incidentes de cualquier tipo de cáncer de pulmón confirmado mediante estudio histopatológico. Se definió como cáncer de pulmón el cáncer primario de cualquier tipo histológico derivado de pulmón, tráquea o bronquios. En todos los casos se realizó radiografía frontal de tórax, tomografía computarizada de tórax y de cráneo así como gammagrafía ósea. Estudios de imagen como PET-CT o resonancia magnética de cráneo se realizaron en casos seleccionados de acuerdo al caso individual. Los procedimientos para la toma de biopsias que se efectuaron para llegar al diagnóstico histopatológico fueron variables de acuerdo al caso individual más apropiado. Entre los procedimientos más frecuentes fueron la fibrobroncoscopia, biopsia pleural cerrada y biopsia guiada por tomografía. Los procedimientos como toracoscopia, toracotomía o mediastinoscopia se realizaron cuando no se obtuvo diagnóstico por los primeros métodos mencionados. Todos los pacientes recibieron tratamiento oncológico y neumológico acorde a la etapa clínica y al tipo histológico.

El muestreo fue por conveniencia, y los casos se fueron incluyendo consecutivamente conforme cumplieron con los criterios de inclusión.

Mediante un formato estandarizado para el estudio se recogieron las características generales de los pacientes (edad, sexo, escolaridad, lugar de nacimiento, lugar de residencia), antecedentes de cáncer de pulmón en familiares de primer grado, comorbilidades, antecedentes de exposición a tabaquismo, exposición a asbesto laboral y en vivienda. La historia de tabaquismo incluyó el previo y actual y tabaquismo pasivo. Se registraron los síntomas, tiempo del padecimiento actual, tos por más de tres semanas, derrame pleural, número de médicos que visitó el paciente antes de su referencia o llegada al hospital, tipo histológico del cáncer de pulmón, estado funcional de acuerdo a la escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y Karnofsky, etapa clínica de la enfermedad de acuerdo a la octava clasificación TNM para cáncer de pulmón, y niveles séricos de antígeno carcinoembrionario en aquellos casos que esta variable estuvo disponible.

Por último, se propuso un algoritmo de diagnóstico y referencia para pacientes con sospecha de cáncer de pulmón, sustentado en síntomas y en los hallazgos de la radiografía frontal de tórax.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó utilizando el paquete estadístico STATA, versión 17 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Se realizó estadística descriptiva de las características clínicas de la muestra estudiada, para las variables en escala continua se utilizó mediana e intervalo intercuartil 25-75 (IIC), las variables nominales se resumieron en frecuencia y porcentaje. Mediante regresión logística bivariada se analizó la asociación entre el tipo de síntoma por servicio de ingreso (urgencias versus consulta externa) y por la presencia o no de derrame pleural. Se consideró un valor de p significativo < 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 508 casos, cuya mediana (IIC) de la edad fue de 65 (55-73) años, 280 (55.1%) fueron hombres, 179 (35.2%) casos refirieron antecedentes de cualquier tipo de cáncer en un familiar directo y 37 (7.28%) cáncer de pulmón.

La frecuencia de antecedentes de exposición fue la siguiente: tabaquismo activo o pasado 255 (50.2%) casos, con una mediana (IIC) de índice tabáquico de 20 (de cinco a 47) paquetes año; humo de leña 223 (43.9%) casos con una mediana (IIC) de índice de exposición a humo de leña de 99 (36-192) horas año; exposición a asbesto en la vivienda 129 (25.4%) casos.

Tabla 1: Características clínicas de 508 pacientes con cáncer de pulmón.

Variables	n (%)
Edad*	65 (55-73)
Hombre Mujer	280 (55.1) 228 (44.9)
Antecedente de cáncer en un familiar Antecedente de cáncer de pulmón en un familiar	179 (35.2) 37 (7.28)
Tabaquismo Índice tabáquico‡ Índice tabáquico > 30 Tabaquismo pasivo Humo de leña Índice de humo de leña Exposición a asbesto en la vivienda	255 (50.2) 20 (5-47) 108 (42.4) 72 (14.2) 223 (43.9) 99 (36-192) 129 (25.4)
Alguna comorbilidad Hipertensión arterial Diabetes Obesidad Sobrepeso EPOC Cardiopatía Desnutrición Otras*	255 (50.2) 156 (30.7) 94 (18.5) 77 (15.2) 117 (23.0) 42 (8.27) 35 (6.9) 24 (4.7) 19 (3.74)

* Mediana (intervalo intercuartil 25-75).

Tabla 2: Signos y síntomas de pacientes con cáncer de pulmón.

Síntomas y signos, n = 508.	Total n (%)
Tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico (días)*	120 (60-210)
Tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico > 3 semanas	459/488 (94.06)
Número de médicos antes del diagnóstico* (n = 339)	2 (1-3)
Tos	448 (88.2)
Tos > 3 semanas	406/429 (94.6)
Expectoración	323 (63.6)
Disnea	382 (75.2)
Hemoptisis	113 (22.2)
Dolor torácico	254 (50.0)
Fatiga	100 (19.7)
Pérdida de peso	357 (70.3)
Kilogramos de peso perdidos*	7 (5-11)
Anorexia	45 (8.9)
Fiebre	78 (15.4)
Calosfríos	22 (4.3)
Disfonía	27 (5.3)
Disfagia	21 (4.1)
Náusea	13 (2.6)
$SpO_2 < 88\%$	168 (33.0)
Derrame pleural	228 (44.9)

* Mediana (intervalo intercuartil 25-75).

En relación a las comorbilidades, 255 (50.2%) casos de la muestra presentaron alguna comorbilidad, de éstas, las más frecuentes fueron hipertensión arterial con 156 (30.7%) casos y diabetes con 94 (18.5%) casos *(Tabla 1)*.

La mediana, (intervalo intercuartil IIC) del tiempo desde el inicio de los síntomas al momento del diagnóstico fue de 120 (60-210) días, 30% de los casos refirió un tiempo del padecimiento actual entre 30 y 60 días y en 459/488 (94.06%) casos se documentó un tiempo del padecimiento actual > de tres semanas. El síntoma más frecuente fue la tos con 448 (88%) casos, con una mediana (IIC) de la duración de la tos de 120 (60-216) días, seguido de la disnea 382 (75.2%) casos y pérdida de peso 357 (70.3%). El derrame pleural se observó en 228 (44.9%) casos *(Tabla 2)*.

Respecto a los resultados de laboratorio clínico la frecuencia de leucocitosis, linfopenia, neutrofilia, anemia e hipoalbuminemia fueron variables, presentándose desde

16.8 a 18.8% para trombocitosis y linfopenia respectivamente hasta 37% de hipoalbuminemia. El antígeno carcinoembrionario se encontró elevado en 176/190 (60.7%) casos.

El adenocarcinoma representó 76% del total de los tipos histológicos de cáncer de pulmón, seguido del carcinoma escamoso con 11% y del de células pequeñas en 9.7% de los casos. Las etapas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron la III y IV, con 494 (97.2%) casos. Las metástasis extratorácicas más frecuentes fueron a hueso con 117 (23%) casos y a sistema nervioso central con 55 (10.8%) casos. El estado funcional medido por la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), 153/360 (42.5%) casos se ubicó en la clasificación 0 y 1, y con la escala de Karnofsky la calificación entre 70 y 80 fue la más frecuente con 168 (47%) casos. La mediana (IIC) de la supervivencia fue de 117 (28-299) días.

Los síntomas y signos que se asociaron a la llegada de un paciente al servicio de urgencias fueron: disnea, fiebre, derrame pleural y una saturación de oxígeno < 88%. El resto de los síntomas tanto respiratorios como constitucionales no mostraron asociación *Tabla 3*.

Se analizaron en conjunto disnea, dolor torácico y saturación de oxígeno < 88%, debido a que fueron los síntomas que presentaron la asociación más fuerte con derrame pleural al hacer el análisis bivariado, y se demostró una tendencia positiva al tener de uno a tres síntomas, para éste último la asociación fue OR (IC 95%) 7.54 (3.28-17.34) *(Tabla 4)*.

El algoritmo que se propone para el diagnóstico y referencia de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón, se sustentó en los síntomas y en los hallazgos de la radiografía frontal de tórax *(Figura 1)*.

DISCUSIÓN

El presente estudio demostró el perfil clínico de pacientes que llegaron al hospital con cáncer de pulmón al momento del diagnóstico. De ellos, 96% mostraron síntomas respiratorios por más de tres semanas sin un diagnóstico que los explicara. La mitad de los casos tuvo exposición a tabaquismo y 43.9% a humo de leña. Los síntomas principales con frecuencia mayor o igual a 50% en orden decreciente fueron tos, disnea, pérdida de peso y dolor torácico, similar a lo ya informado en otros estudios;[5,6] 60% tuvo elevación del biomarcador antígeno carcinoembrionario. De los pacientes, 57.3% ingresaron al servicio de urgencias por disnea y fiebre asociadas a saturación de oxígeno < 88% y derrame pleural, este último presente en una frecuencia elevada en 44.9% de los casos. Por ello, evaluamos los síntomas asociados a derrame pleural, los cuales fueron disnea, dolor torácico y saturación de oxígeno < 88%. Cuando las tres variables se presentaron de forma simultánea, se observó una asociación positiva OR (IC 95%) 7.54 (3.28-17-34). La tos es el síntoma más frecuente de cáncer de pulmón y los resultados del presente estudio lo confirman. De acuerdo con un metaanálisis sobre el valor de los síntomas para el diagnóstico de cáncer de pulmón, los que tienen el mayor valor medido mediante Odds Ratio diagnóstico (OR) fueron hemoptisis 6.39 (3.32-12.28), seguidos de disnea 2.73 (1.54-4.85), tos 2.64 (1.24-5.64) y dolor torácico 2.02 (0.88-4.60).[11] La hemoptisis es el único síntoma que ha de-

Tabla 3: Asociación entre variables clínicas seleccionadas y el departamento clínico por el que llegaron inicialmente los casos a la institución.

Síntomas	Urgencias N = 291 n (%)	Consulta externa N= 217 n (%)	OR (IC 95%)	p
Tos	254 (87.3)	194 (89.4)	0.81 (0.47-1.41)	0.465
Disnea	233 (80.1)	149 (68.7)	1.83 (1.22-2.75)	0.003
Hemoptisis o hemoptoicos	67 (23.0)	46 (21.2)	1.11 (0.73-1.70)	0.625
Dolor torácico	150 (51.6)	104 (47.9)	1.11 (0.73-1.70)	0.420
Fiebre	54 (18.6)	24 (11.0)	1.83 (1.1-3.00)	0.022
Fatiga	56 (19.2)	44 (20.3)	0.94 (0.6-1.46)	0.772
Pérdida de peso	197 (67.7)	160 (73.7)	0.75 (0.50-1.1)	0.142
Disfonía	14 (4.8)	13 (6.0)	0.79 (0.36-1.72)	0.558
Disfagia	13 (4.5)	8 (3.7)	1.22 (0.50-3)	0.662
Síndrome de vena cava	3 (1.03)	1 (0.46)	2.25 (0.23-21.78)	0.484
Derrame pleural	163 (56.0)	65 (30.0)	2.98 (2.05-4.32)	0.000
Saturación de oxígeno < 88%	115 (39.5)	53 (24.4)	2.02 (1.37-2.98)	0.000

Tabla 4: Síntomas asociados a derrame pleural en pacientes con cáncer de pulmón.

Síntomas	Con derrame pleural N = 228 n (%)	Sin derrame pleural N= 280	OR (IC 95%)	p
Tos	200 (87.7)	248 (88.6)	0.92 (0.54-1.58)	0.767
Disnea	192 (84.2)	190 (67.9)	2.53 (1.63-3.90)	0.000
Hemoptisis	37 (16.2)	76 (27.1)	0.52 (0.33-0.81)	0.004
Dolor torácico	135 (59.2)	119 (42.5)	1.96 (1.38-2.80)	0.000
Fiebre	37 (16.2)	41 (14.6)	1.13 (0.70-1.83)	0.622
Fatiga	54 (23.7)	46 (16.4)	1.58 (1.01-2.4)	0.042
Pérdida de peso	162 (71)	195 (69.6)	1.07 (0.73-1.57)	0.730
Disfonía	15 (6.6)	12 (4.3)	1.57 (0.72-3.43)	0.255
Disfagia	8 (3.51)	13 (4.6)	0.75 (0.30-1.83)	0.524
Saturación de oxígeno < 88%	88 (38.6)	80 (28.6)	1.57 (1.08-2.28)	0.017
Disnea, dolor torácico y saturación de oxígeno < 88% en conjunto				
Ninguno de los 3	13 (5.7)	36 (12.9)	Referencia	
Al menos 1 de los 3	64 (28.1)	117 (41.8)	1.5 (0.75-3.06)	0.247
Al menos 2 de los 3	102 (47.7)	109 (38.9)	2.59 (1.30-5.16)	0.007
3 de los 3	49 (21.5)	18 (6.4)	7.54 (3.28-17.34)	0.000

mostrado asociación con el cáncer de pulmón y el que tiene el mayor valor predictivo comparado con otros síntomas respiratorios.[12] Sin embargo, éste ocurre sólo en 21.6% de los casos,[13] cuya frecuencia fue similar en nuestro estudio 22.2% y que comparada con la tos, disnea y dolor torácico es bastante menor, por lo que su ausencia no descarta en absoluto la posibilidad de cáncer de pulmón en el paciente con otros síntomas respiratorios.

La mayoría de estos pacientes consultan por primera vez al médico general o un médico internista por uno o más de estos síntomas. En el primer nivel de atención o en una consulta de medicina general, la tos es muy frecuente, y dada la inespecificidad de este síntoma, en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico de cáncer de pulmón, o al menos sospecharlo, constituye un reto para el médico, ya que en la práctica de la medicina general sólo 0.2% de los pacientes que presentan tos por más de tres semanas, tienen cáncer de pulmón.[14] En el Reino Unido el tiempo entre la primera consulta y la referencia por cáncer de pulmón es de una mediana de 14 días, documentando intervalos más prolongados de entre 60 y 90 días en 17.9% de los casos.[15] En nuestro estudio la mediana del tiempo entre el inicio de los síntomas y la referencia a nuestra institución fue de 120 días, lo que consideramos es un tiempo muy prolongado, que en parte podría explicar que 97% de los casos llegaron en etapa avanzada de la enfermedad, poniendo de manifiesto nuevamente la prioridad del reconocimiento de los síntomas para una referencia más rápida, pues hay evidencia que sugiere que cuando es más rápido el acceso al estudio de los pacientes su supervivencia es mejor.[16] Asimismo, hay evidencia de que durante este intervalo de tiempo ocurren varias consultas previas al diagnóstico.[17] Específicamente, una tercera parte de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón ha recibido atención médica por un médico general por síntomas atribuibles al cáncer tres o más veces antes del mismo.[18] Nosotros no medimos el número de veces que consultaron al médico, pero sí el número de médicos que el paciente consultó antes de su referencia al instituto, la mediana fue de dos médicos con un intervalo mínimo-máximo de cero a 10 médicos.

Los programas de detección temprana que incluyen intervenciones de mercadeo social, pueden incrementar la probabilidad de que los pacientes asistan con el médico de atención primaria cuando inician con síntomas, quien a su vez aumenta el nivel de sospecha que conlleva a la toma de una radiografía de tórax y a un incremento en las tasas de diagnóstico por la referencia de estos casos.[19] Sin embargo, hay preocupación por la sobrecarga del sistema de salud debido a la evaluación de pacientes con síntomas no debidos a cáncer de pulmón.[20] Por ello, se sugiere que los programas podrían dirigirse de preferencia a aquéllos con riesgo elevado de cáncer de pulmón como personas con antecedentes de tabaquismo, y en el caso de México también en los que refieren exposición a humo de leña y exposición ocupacional. Es importante destacar que en los casos que conformaron este estudio, el tabaquismo fue referido en 50.2%, por lo que en México hay que considerar la posibilidad de cáncer de pulmón esté o no presente este factor de riesgo. En general, uno de cada siete casos de cáncer de pulmón ocurren en personas que nunca han fumado.[21] En nuestra población esta proporción fue mayor, casi de uno a uno, 49.8% no son fumadores; sin embargo, la población tiene otro tipo de exposiciones

que son factores de riesgo de cáncer de pulmón y que hay que considerar como la exposición al humo de leña que estuvo presente en 43.9%, y que aunque está considerado como carinógeno probable,[22] se asocia a tasas elevadas de cáncer de pulmón.[23]

La vía de entrada de los pacientes al centro de referencia, ya sea por consulta programada o urgencias, sugiere la gravedad de la enfermedad y la dificultad que tienen los enfermos para ser referidos desde el inicio de sus síntomas. Una tercera parte de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en la sala de urgencias;[24] en el escenario de nuestros casos, 57.28% de ellos se presentaron al servicio de urgencias donde se inició el abordaje de los mismos, esto constituye una frecuencia mucho mayor que lo referido en otros sitios y refleja una vez más el retraso en el diagnóstico, lo que contribuye a que los casos lleguen en etapas tan avanzadas de la enfermedad. De los casos que ingresaron por el departamento de urgencias, 56% tenían derrame pleural, que en un paciente con cáncer de pulmón lo clasifica de entrada en etapa avanzada.

A diferencia de los biomarcadores tisulares en cáncer de pulmón, los biomarcadores séricos no se utilizan de forma generalizada, de hecho, las guías de diagnóstico y tratamiento para cáncer de pulmón no los recomiendan, dando prioridad a los síntomas y signos respiratorios y constitucionales como criterio inicial para solicitar una radiografía de tórax y su referencia en un período no mayor de dos semanas.[8,25]

De los múltiples biomarcadores para el cáncer de pulmón, uno de los más estudiados y el que tenemos disponible en nuestra institución, es el antígeno carcinoembrionario (ACE), el cual utilizamos como apoyo en el diagnóstico para evaluar la respuesta al tratamiento y pronóstico. En nuestra población, documentamos que 60% tenía elevado este biomarcador, por lo que podría ser de utilidad para orientar el diagnóstico y referencia por sospecha de cáncer de pulmón cuando un paciente presenta síntomas respiratorios sin un diagnóstico que lo explique.

Fortalezas y limitaciones

Los resultados son válidos, ya que derivaron de un diseño prospectivo con una n grande. El perfil clínico que describimos incluye los síntomas que se presentaron con una frecuencia de 50% o más, excepto para hemoptisis, que tuvo una frecuencia de 22.2%, síntoma respiratorio que tiene el más alto valor predictivo y valor diagnóstico. El grupo de síntomas que describimos independientemente

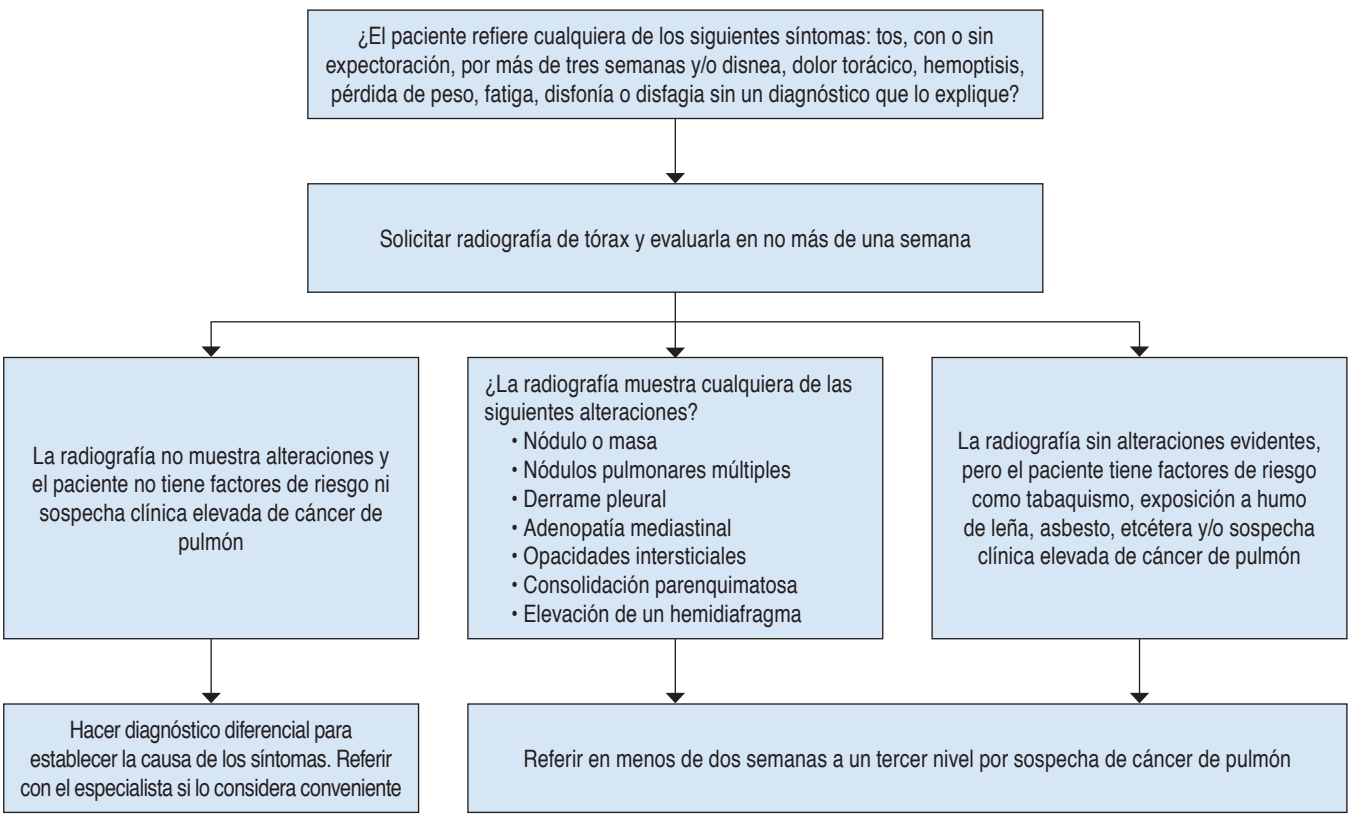

Figura 1: Propuesta de un algoritmo de diagnóstico y referencia de pacientes con sospecha clínica de cáncer de pulmón.

de la exposición a factores de riesgo, son los mismos que han demostrado mayor valor diagnóstico asociado a cáncer de pulmón y tomando en cuenta la evidencia previa sobre el tema, ofrece un posible beneficio para el diagnóstico de cáncer de pulmón basado en síntomas en el paciente que solicita atención médica en un primer nivel de atención. La ruta del algoritmo que se propone se fundamenta en una parte en los resultados de los síntomas de los pacientes y principalmente, en función de la experiencia de los investigadores *(Figura 1)*.

Los resultados de este estudio derivan de investigación de base hospitalaria de un centro, por lo que podrían no ser generalizables. Asimismo, debido a su diseño puramente descriptivo y en el que sólo se incluyeron casos de cáncer de pulmón, no es posible obtener estimadores del valor como prueba diagnóstica de los síntomas ni en sí del perfil clínico descrito. Adicionalmente, aunque describimos el tiempo entre el inicio de los síntomas y el tiempo que demoró para su referencia a la unidad de tercer nivel, no investigamos el período entre el inicio de los síntomas y la primera visita con el médico, lo que desde luego afecta el tiempo del padecimiento actual hasta el momento del diagnóstico.

CONCLUSIONES

En pacientes adultos de cualquier edad, con o sin factores de riesgo de cáncer de pulmón, que refieran tos por tres semanas o más sin un diagnóstico que lo explique y/o cualquiera de los siguientes síntomas: disnea, dolor torácico, pérdida de peso, hemoptisis o fatiga, deberán evaluarse clínicamente y al menos mediante una radiografía de tórax, asimismo, ser referidos a una unidad especializada por sospecha de cáncer de pulmón. En los casos con estas características sugerimos considerar realizar la medición de ACE.

Los casos que presenten de forma simultánea disnea, dolor torácico y saturación de oxígeno < 88%, tienen 7.5 veces más probabilidad de tener derrame pleural asociado al cáncer de pulmón.

REFERENCIAS

1. Globocan. Available in: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf
2. Arrieta O, Ramírez-Tirado LA, Báez-Saldaña R, Peña-Curiel O, Soca-Chafre G, Macedo-Pérez O. Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the "Hispanic paradox". Lung Cancer. 2015;90(2):161-166. Available in: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.08.010
3. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Baclay S, Mueres M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recolections of symptoms before diagnosis. Thorax. 2005;60(4):314-319. Available in: https://doi.org/10.1136/thx.2004.029264
4. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. Lung Cancer. 2002;35(1):53-57. Available in: https://doi.org/10.1016/s0169-5002(01)00293-8
5. Hyde L, Hyde CL. Clinical manifestations of lung cancer. Chest. 1974;64(3):299-306. doi: 10.1378/chest.65.3.299.
6. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. Eur Respir J. 2004;24(6):898-904. doi: 10.1183/09031936.04.00113603.
7. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. Thorax. 2005;60(4):314-319. Available in: https://doi.org/10.1136/thx.2004.029264
8. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. NG12.2015. [Access 6 August 2022] Available in: https://wwwnice.org.uk/Guidance/CG27
9. Arendse KD, Walter FM, Pilling M, Zhou Y, Hamilton W, Funston G. Time from presentation to pre-diagnostic chest X-ray in patients with symptomatic lung cancer: a cohor study using electronic patient records from English primary care. Br J Gen Pract. 2021;71(705):e273-e279. doi: 10.3399/bjgp20X714077.
10. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, *et al.* Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(10):971-987. doi: 10.1001/jama.2021.0377.
11. Okoli GN, Kostopoulou O, Delaney BC. Is symptom-based diagnosis of lung cancer possible? A systematic review and meta-analysis of symptomatic lung cancer prior to diagnosis of comparison with real-time data from routine general practice. PLoS One. 2018;13(11): e0207686. Available in: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207686
12. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population-based case-control study. Thorax. 2005;60(12):1059-1065. doi: 10.1136/thx.2005.045880.
13. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, Morris HC, Hall N, Mills K, *et al.* Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. Br J Cancer. 2015;112 Suppl 1 (Suppl 1):S6-S13. doi: 10.1038/bjc.2015.30.
14. Iyen-Omofoman B, Tata LJ, Baldwin DR, Smith CJ, Hubbard RB. Using socio-demographic and early clinical features in general practice to identifiy people with lung cancer earlier. Thorax. 2013;68(5):451-459. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202348.
15. Swann R, McPhail S, Witt J, Shand B, Abel GA, Hiom S, *et al.* Diagnosis cancer in primary care: results from the National Cancer Diagnosis Audit. Br J Gen Pract. 2018;68(666):e63-72. doi: 10.3399/bjgp17X694169.
16. Rose PW, Rubin G, Perera-Salazar, R, Almberg SS, Barisic A, Dawes M, *et al.* Explaining variation in cancer survival between 11 jurisdictions in the International Cancer Benchmarking Partnership: a primary care vignette survey. BMJ open. 2015;5(5):e007212. Available in: https://doi.org./10.1136/bmjopen-2014-007212
17. Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbiere JM, Rubin GP, Abel GA. Variation in number of general practioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. Lancet Oncol. 2012;13(4):353-365. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70041-4.
18. Lyratzopoulos G, Abel GA, McPhail S, Neal RD, Rubin GP. Measures of promptness of cancer diagnosis in primary care: secondary analysis

of national audit data on patients with 18 common and rarer cancers. Br J Cancer. 2013;108(3):686-690. doi: 10.1038/bjc.2013.1.
19. Athey VL, Suckling RJ, Tod AM, Walters SJ, Rogers TK. Early diagnosis of lung cancer: evaluation of a community-based social marketing intervention. Thorax. 2012;67(5):412-417. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200714.
20. Ironmonger L, Ohuma E, Ormiston-Smith N, Gildea C, Thompson CS, Peake MD. An evaluation of the impact of a large-scale interventions to raise public awareness of a lung cancer symptom. Br J Cancer. 2015;112(1):207-216. doi: 10.1038/bjc.2014.596.
21. Ten Haaf K, De Koning H, Field J. Selecting the risk cut off for the LLP Model. J Thoracic Oncol. 2017; 12:S2174.
22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Household use of solid fuels and high-temperature frying. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010; 95:1-430.
23. Naeher LP, Brauer M, Lipsett M, Zelikoff JT, Simpson CD, Koening JQ, *et al.* Woodsmoke health effects: a review. Inhal Toxicol. 2007;19(1):67-106. doi: 10.1080/08958370600985875.
24. National Cancer Intelligence Network. Routes to diagnosis. London: Public Health England. 2018. [Consulted 27 September 2020] Available in: https://data.healthdatainsight.org.uk/apps/routes_to_diagnosis/route_breakdown/
25. Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019 [Consultado el 22 de Junio de 2021]. Disponible en: http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-030-19/ER.pdf

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Original

doi: 10.35366/108495

Hipoventilación alveolar crónica en pacientes pediátricos a altitud moderada

Chronic hypoventilation in pediatric patients at moderate altitude

Ángela Andrea Pesántez-Abril,* Adriana del Carmen Alva-Chaire,* Francisco Javier Cuevas-Schacht*

*Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

RESUMEN. Introducción: la hipoventilación alveolar crónica se define como la condición clínica por aumento de la $PaCO_2$ con cifras de pH normal, a nivel del mar ≥ 45 mmHg y en Ciudad de México (2,200 msnm) ≥ 38 mmHg, esto último debido a la disminución de la presión parcial y alveolar de oxígeno por descenso de la presión barométrica. La altitud genera aumento del trabajo respiratorio, incremento del volumen/minuto para mantener una PO_2 adecuada, eliminando CO_2, lo que impacta negativamente el control ventilatorio en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. **Objetivo:** describir las principales características de los pacientes pediátricos con hipoventilación alveolar crónica a altitud moderada. **Material y métodos:** estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo en pacientes de cero a 18 años de edad en el período de 2007 a 2020 atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. **Resultados:** se encontraron 17 pacientes con hipoventilación alveolar crónica con una mediana de edad de seis años, en 58.82% de los casos la etiología fue periférica; los síntomas diurnos más frecuentes fueron cansancio e irritabilidad (41.2%) y entre los síntomas nocturnos el ronquido (41.2%) y pausas respiratorias (29.4%). En 41.2% se utilizó algún tipo de dispositivo de ventilación no invasiva (VNI); se observó disminución de complicaciones y sintomatología al año de seguimiento tanto en los grupos con y sin VNI, aunque sin significancia estadística. **Conclusiones:** se estableció que las principales causas son las periféricas; a pesar de que la VNI demostró beneficios, su utilización se registró en menos de la mitad de los casos.

Palabras clave: hipoventilación alveolar crónica, manifestaciones clínicas, ventilación no invasiva, evolución, complicaciones.

ABSTRACT. Introduction: chronic alveolar hypoventilation is defined as the clinical condition by increased $PaCO_2$ with normal pH figures; at sea level ≥ 45 mmHg and in Mexico City (2200 masl) ≥ 38 mmHg, the latter due to a decrease in the partial and alveolar pressure of oxygen due to a drop in barometric pressure. Altitude generates increased work of breathing, increased volume/minute to maintain adequate PO_2, eliminating CO_2, negatively impacting ventilatory control in patients with chronic lung diseases. **Objective:** to describe the main characteristics of pediatric patients with chronic alveolar hypoventilation at moderate altitude. **Material and methods:** observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study, in patients from zero to 18 years of age in the period 2007 to 2020 treated at the National Institute of Pediatrics, Mexico City. **Results:** 17 patients with chronic alveolar hypoventilation were found, with a median age of 6 years, in 58.82% of cases the etiology was peripheral; the most frequent daytime symptoms were tiredness and irritability (41.2%) and among the nocturnal symptoms were snoring (41.2%) and respiratory pauses (29.4%). In 41.2% some type of non-invasive ventilation device (NIV) was used; decrease in complications and symptoms was observed after one year of follow-up in both the groups with and without NIV; although without statistical significance. **Conclusions:** it was established that the main causes are peripheral, although NIV showed benefits, its use was recorded in less than half of the cases

Keywords: chronic alveolar hypoventilation, clinical manifestations, non-invasive ventilation, evolution, complications.

INTRODUCCIÓN

La hipoventilación alveolar crónica se define como una condición clínica caracterizada por la disminución de la ventilación/minuto con elevación de la presión parcial arterial de anhídrido de carbono ($PaCO_2$) mayor de 45 mmHg sobre el nivel del mar y 38 mmHg en la Ciudad de México por la altitud (2,200 msnm (metros sobre el nivel del mar), esto debido a la disminución de la presión barométrica y por tanto, la presión parcial y alveolar de oxígeno desencadena el proceso de adaptación del organismo humano con aumento del trabajo respiratorio

Correspondencia:
Dra. Adriana del Carmen Alva-Chaire
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.
Correo electrónico: a.alva.ch@gmail.com

Recibido: 02-II-2022; aceptado: 29-VII-2022.

Citar como: Pesántez-Abril ÁA, Alva-Chaire AC, Cuevas-Schacht FJ. Hipoventilación alveolar crónica en pacientes pediátricos a altitud moderada. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 94-102. https://dx.doi.org/10.35366/108495

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 94-102

por la necesidad de incrementar el volumen/minuto para mantener una presión parcial de oxígeno (PO_2) adecuada, eliminando dióxido de carbono (CO_2), es decir aumentando la ventilación alveolar.[1] El incremento de los niveles de CO_2 se acompaña de niveles de pH normales debido a compensación metabólica e incremento de los valores de bicarbonato.[2]

Los trastornos de hipoventilación alveolar pueden clasificarse como centrales o periféricos según la patología subyacente;[3] en los trastornos centrales hay una sensibilidad baja o ausente del centro respiratorio al CO_2, pueden derivar de una variedad de condiciones congénitas o adquiridas.[4-6] En los trastornos de hipoventilación periférica existe una alteración en la mecánica de la respiración que impide una respuesta adecuada a las necesidades ventilatorias como en enfermedades neuromusculares (ENM), deformidades del tórax,[3,7] también en enfermedades subyacentes del parénquima pulmonar[8] y el síndrome de hipoventilación obesidad (SHO).

Las manifestaciones clínicas más habituales de hipoventilación no se presentan de manera aislada, sino dentro del espectro de signos y síntomas que generan la amplia variedad de enfermedades subyacentes, éstos serán más evidentes durante el sueño, aunque la sintomatología diurna también estará presente y su severidad está directamente relacionada a la magnitud de la hipoventilación nocturna.[1,7,9,10]

El diagnóstico se fundamenta en los datos clínicos y diferentes técnicas invasivas y no invasivas de medición del nivel de CO_2, una de las técnicas más utilizadas es la gasometría arterial o capilar; sin embargo, la extracción de sangre durante la noche interrumpe el sueño de los pacientes, por lo que se opta por muestras diurnas que reflejen el estado de ventilación de toda la noche.[11]

El manejo inicialmente se enfoca en cualquier factor causal, pero a veces estas medidas no serán suficientes, por lo que el tratamiento de los pacientes con hipoventilación crónica es el soporte con ventilación no invasiva con presión positiva binivel, demostrando beneficios a corto y largo plazo.[12-14]

Resultará importante la identificación temprana de manifestaciones asociadas a hipoventilación y complicaciones como los procesos infecciosos aunados al deterioro cardiovascular, explicados por la respuesta vasoconstrictora en el lecho pulmonar. El aumento de la resistencia vascular pulmonar da como resultado un incremento del trabajo del ventrículo derecho e hipertrofia y eventual insuficiencia cardíaca.[9]

En adultos en México se detectó hipoventilación hasta en 68% de pacientes con obesidad y en 69% con ENM;[15] y no se desestima la prevalencia también en los niños, por lo que ante la ausencia de datos locales surge esta investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de esta investigación es describir las principales características de los pacientes con hipoventilación alveolar crónica en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), para ello se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo en pacientes de cero a 18 años de edad, diagnosticados con hipoventilación alveolar crónica en el servicio de neumología y cirugía de tórax del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2020. Se incluyeron pacientes de ambos géneros con al menos un año de seguimiento y un control en el primer trimestre posterior al diagnóstico. Se excluyeron pacientes con enfermedades adicionales que cursaron con disnea. Los datos fueron recolectados mediante la búsqueda de los expedientes clínicos en formato físico como electrónico posterior al llenado de la base de datos y análisis mediante paquete estadístico SPSS v.21. La evaluación estadística se llevó a cabo de manera descriptiva a través de análisis univariado con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Por último, los resultados se presentaron a manera de tablas.

RESULTADOS

Se revisaron 41 expedientes registrados en consulta externa con diagnóstico de hipoventilación alveolar, sólo 17 cumplían todos los criterios necesarios para ser incluidos en la investigación. De éstos, 88.24% pertenecieron al sexo femenino, con edades entre cuatro meses y 16 años y con una mediana de seis años. La menor mediana de edad de diagnóstico fue en pacientes con ENM, mientras que el más tardío fue en deformidades de pared torácica y columna *(Tabla 1)*. Las causas más frecuentes fueron las periféricas con 58.82%, entre ellos la deformidad de la pared torácica y columna vertebral con 35.29% (escoliosis n = 5, displasia ósea n = 1) seguida de ENM (distrofia de Duchenne n = 1 y atrofia médula-espinal n = 1) y obesidad (n = 2) cada una con 11.7%; con respecto a causas centrales, se presentaron en 35.29% de los sujetos.

Destacan entre los síntomas diurnos más frecuentes el cansancio e irritabilidad en 41.2% cada uno; patrón de presentación similar en trastornos centrales y periféricos. En cuanto a los síntomas nocturnos, destacan el ronquido con 41.2% con una media de cuatro días/semana, pausas respiratorias con 29.4% con una media de siete días/semana *(Tabla 2)*. Se observaron dismorfias faciales en 52.4% evidenciadas en la mitad de los sujetos con causas centrales.

En los pacientes con causas periféricas, el grupo con escoliosis presentó una medición de ángulo de Cobb clasificado como moderado y severo, de este grupo a cuatro casos se les practicó pruebas de función respiratoria (PFR),

Tabla 1: Distribución de pacientes según etiología, sexo y edad al momento del diagnóstico en pacientes con hipoventilación alveolar crónica en el Instituto Nacional de Pediatría. 2007-2020.

Características	Total (N = 17)	Centrales (N = 6)	Periféricas (N = 10)			
			Deformidad caja torácica y columna (N = 6)	Enfermedades neuromusculares (N = 2)	Obesidad (N = 2)	Mixta (N = 1)
Edad (mediana) años	6	4.5	13.5	3	6.5	6
Rango intercuartilar	11.5	9	8.2	–	–	–
Valor máximo-mínimo	4 meses-16 años	–	–	–	–	–
Sexo, n (%)						
Femenino	15 (88.24)	6 (100)	6 (100)	2 (100)	1 (50)	–
Masculino	2 (11.76)	–	–	–	1 (50)	1 (100)

Tabla 2: Sintomatología diurna y nocturna al momento del diagnóstico.

Características	Total (N = 17) n (%)	Centrales (N = 6) n (%)	Periféricas (N = 10)			
			Deformidad caja torácica y columna (N = 6) n (%)	Enfermedades neuromusculares (N = 2) n (%)	Obesidad (N = 2) n (%)	Mixta (N = 1) n (%)
Sintomatología diurna						
Somnolencia diurna excesiva	6 (35.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	–	–	–
Cefalea matutina	3 (17.6)	1 (16.7)	2 (33.3)	–	–	–
Intolerancia al ejercicio	4 (23.5)	1 (16.7)	3 (50)	–	–	–
Disnea	6 (35.3)	1 (16.7)	3 (50)	–	2 (100)	–
Cansancio	7 (41.2)	2 (33.3)	3 (50)	–	1 (50)	1 (100)
Irritabilidad	7 (41.2)	4 (66.7)	2 (33.3)	–	–	1 (100)
Náusea matutina	2 (11.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	–	–	–
Disociación toracoabdominal en supino	2 (11.8)	1 (16.7)	–	–	1 (50)	–
Uso de músculos accesorios de la respiración	1 (5.9)	–	–	–	1 (50)	–
Problemas de aprendizaje y memoria	3 (17.6)	1 (16.7)	2 (33.3)	–	–	–
Sintomatología nocturna						
Sueño inquieto	3 (17.6)	3 (50)	–	–	–	–
Despertares nocturnos	2 (11.8)	2 (33.3)	–	–	–	–
Parasomnias	–	–	–	–	–	–
Ronquido	7 (41.2)	4 (66.7)	2 (33.3)	–	1 (50)	–
Media (rango) días/semana	4 (1-7)	–	–	–	–	–
Pausas respiratorias	5 (29.4)	2 (33.3)	–	–	2 (100)	1 (100)
Media días/semana	7	–	–	–	–	–
Sensación de ahogo nocturno	3 (17.6)	1 (16.7)	–	–	2 (100)	–
Respiración bucal	3 (17.6)	3 (50)	–	–	–	–
Disociación toracoabdominal durante el sueño	2 (11.8)	1 (16.7)	–	–	1 (50)	–

específicamente espirometría, todos ellos mostraban una reducción tanto en volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) con una media de 34.5% del valor predicho (VP) como en valores de la capacidad vital forzada (FVC) con resultado de 39.8% del VP. Cabe resaltar que tan sólo a dos pacientes se les practicó pruebas de función respiratoria previo al diagnóstico de hipoventilación alveolar.

El estado nutricional de los pacientes en 35.3% fue eutrófico, principalmente en el grupo de causas periféricas (66.6%) y desnutrición en 29.4%, sobre todo en pacientes con causas centrales y ENM. En cuanto a los datos gasométricos, al momento del diagnóstico fueron reportados en 64.7% presencia hipoxemia, siendo frecuente en causas centrales con 83.3% y en todos los pacientes con ENM y obesos *(Tabla 3)*.

Por lo que se refiere a las complicaciones estuvieron presentes en todos los grupos, con menor ocurrencia en pacientes con trastorno mixto; las más frecuentes fueron las neumonías, estuvieron en 47% con una media de 1.6 eventos/año, fue usual en los subgrupos de causas periféricas; le siguen hipertensión de la arteria pulmonar (HAP) en 41.2% e insuficiencia respiratoria con 35.3% describiéndose ambas en todos los pacientes obesos y ENM.

Como parte del tratamiento se utilizó VNI en 41.2%, de los cuales uno usó dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), paciente correspondiente al grupo con obesidad; en los demás grupos se manejaron dispositivos de presión binivel en modalidad ST; no fue posible determinar los parámetros utilizados debido a información incompleta en los expedientes. La media de uso diario fue de 14.4 horas, resaltando que los pacientes con causas centrales y ENM requirieron ventilación diurna/nocturna, mientras que el resto utilizó ventilación nocturna. Entre tanto el método de titulación del dispositivo se realizó en laboratorios de sueño y hospital con similar frecuencia (42.86%), cabe aclarar que la titulación en el hospital fue en pacientes a quienes se interconsultó al servicio de neumología a causa de la dificultad para destete de oxígeno o retiro de ventilación mecánica aun sin diagnóstico establecido de hipoventilación alveolar. Con respecto a la interfase, la más usada fue la nasal (57.14%) y se reportó sólo en un caso de complicaciones relacionadas con lesiones de la piel por su uso *(Tabla 4)*.

Respecto a la evolución de los pacientes que utilizaron VNI, a corto plazo la sintomatología fue muy similar a la manifestada al momento del diagnóstico; sin embargo, a largo plazo se redujo completamente, exceptuando por el ronquido que se mantenía en uno de los pacientes, el cual pertenecía al grupo de enfermedad mixta, con mala adherencia al tratamiento con VNI. En todas las variables estudiadas la p valor no fue significativa probablemente por el reducido tamaño de la muestra *(Tabla 5)*.

Además, al año de seguimiento se observó descenso en la frecuencia de complicaciones en los grupos con y sin VNI. Tanto los pacientes con *Cor pulmonale* como la gran mayoría de los casos de HAP evolucionaron favorablemente, exceptuando a uno de los pacientes (5.9%) con tórax restrictivo secundario a escoliosis grave que no utilizó VNI, además no se registraron nuevos eventos de insuficiencia respiratoria. Específicamente en los pacientes con uso de dispositivos VNI se demostró mejoría a largo plazo a excepción de dos casos que requirieron hospitalización: causa central (n = 1) y deformidad torácica (n = 1), en este último también se reportó un evento de neumonía; si bien redujeron las complicaciones en comparación con los hallazgos basales, no existió diferencia significativa en general y con cada uno de los grupos *(Tabla 6)*.

DISCUSIÓN

El aumento de la $PaCO_2$ puede secundar a una variedad de procesos patológicos,[16] los más frecuentes fueron los

Tabla 3: Estado nutricional y datos gasométricos.

Características	Total (N = 17) n (%)	Centrales (N = 6) n (%)	Periféricas (N = 10)			Mixta (N = 1) n (%)
			Deformidad caja torácica y columna (N = 6) n (%)	Enfermedades neuromusculares (N = 2) n (%)	Obesidad (N = 2) n (%)	
Estado nutricional						
Desnutrición	5 (29.4)	3 (50)	1 (16.7)	1 (50)	–	–
Eutrófico	6 (35.3)	1 (16.7)	4 (66.6)	1 (50)	–	–
Sobrepeso	2 (11.8)	1 (16.7)	–	–	–	1 (100)
Obesidad	4 (23.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	–	2 (100)	–
Datos gasométricos						
Hipoxemia	11 (64.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (100)	2 (100)	–
$PaCO_2$ mmHg X	52.7 (45-72)*	48.4	54.9	54.1	56.7	54.7
HCO^3 mmol/L X	28.0 (22-44)*	25.5	28.8	31.5	25.5	36.3
Complicaciones						
Neumonías‡	8 (47.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (100)	1 (50)	–
Insuficiencia respiratoria	6 (35.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (100)	2 (100)	–
Hipertensión arterial pulmonar	7 (41.2)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (50)	2 (100)	1 (100)
Cor pulmonale	4 (23.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (50)	–	–

*Rango. ‡Media neumonías: 1.6 eventos (1-3).

Tabla 4: Características de uso de ventilación no invasiva con presión positiva binivel.

Características	Total (N = 17)	Centrales (N = 6)	Deformidades de caja torácica y columna (N = 6)	Enfermedades neuromusculares (N = 2)	Obesidad (N = 2)	Mixta (N = 1)
Uso de ventilación no invasiva (n%)	7 (41.2)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (100)	1 (50)	1 (100)
Horas de uso de ventilación, media (rango)	14.4 (8-24)	19	11	22	8	8
Tiempo del diagnóstico al inicio de la ventilación (meses) media (rango) 7 (3-24)						
	n (%)					
Tipos de interfase Nasal Buconasal Ventilación a través de traqueostomía	N = 7 4 (57.14) 1 (14.29) 2 (28.57)					
Método de titulación de dispositivo Laboratorio de sueño (polisomnografía) Hospital Casa	 3 (42.86) 3 (42.86) 1 (14.29)					
Procedencia de los dispositivos Propio Institucional Donación Rentado	 1 (14.29) 1 (14.29) 4 (57.14) 1 (14.29)					
Presencia de complicaciones del uso de dispositivos Sí No	 1 (14.3) 6 (85.7)					
Necesidad de traqueostomía Sí No	 2 (28.6) 5 (71.4)					
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la traqueostomía (meses), media	18					

trastornos periféricos, similar al estudio realizado por Castro *et al*. en 622 niños con hipoventilación alveolar que usaron VNI, quienes encontraron en 83% causas periféricas, entre las más frecuentes: obesidad y síndrome de Down; y tan sólo en 17% se reportó una causa central. Estos autores también reportan una mediana de edad al momento del diagnóstico de 7.8 años,[17] algo parecido a lo observado en la presente investigación. Las edades fueron menores en pacientes con ENM; en contraste, Katz y Fauroux refieren edades más tardías (media 11.7 años);[18,19] en tanto estos últimos autores mencionan que el diagnóstico en el grupo con deformidades de caja torácica y columna fue más común en la etapa escolar[18] versus lo encontrado en este trabajo que fue en la adolescencia.

En el espectro de la sintomatología, en el presente estudio se demostró mayor frecuencia de síntomas diurnos como cansancio e irritabilidad seguidos de somnolencia diurna excesiva y disnea; en el trabajo de Casas fueron mayormente disnea y astenia seguidas de hipersomnolencia diurna 77%;[9] en relación con la disnea era un síntoma cardinal en el SHO, de igual modo, Espínola *et al*. realizaron una comparación con pacientes obesos con síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) sin hipoventilación, demostrando mayor grado de disnea ($p = 0.04$) en el grupo con SHO;[20] tal evento se reprodujo en nuestra población y en el paciente con enfermedad mixta. En cuanto a sintomatología nocturna, se detectó principalmente ronquido y pausas respiratorias, resultados similares a otros trabajos.[21,22]

La hipertrofia adenoamigadalar produce estrechamiento de las vías aéreas superiores, y cuando se superpone con otros factores dan como resultado obstrucción dinámica

de las vías respiratorias clínicamente significativas durante el sueño, que resultan en hipoventilación.[23,24] Rosen *et al.* hallaron hipertrofia adenoamigdalar en 2/3 de los niños estudiados,[22] mientras que en el actual trabajo se registró en 1/3 de los casos. Otra variante es la dismorfia facial, estrechamente relacionada con variantes genéticas como en la mutación de expansión en PHOX2B;[25] las encontrados en este trabajo estaban relacionadas con etiología central y la mitad de ellas sindromáticas, y en el resto a pesar de la valoración por genética, no se integraron a un diagnóstico definitivo; en ninguno caso fue congénito.

Parte del estudio de los pacientes con hipoventilación incluye realización de PFR, valores de FVC y FEV1 inferiores a 50% del VP que suelen anunciar el inicio de la insuficiencia ventilatoria aumentando la $PaCO_2$. A pesar de la importancia, no todos los pacientes logran realizarlas por motivos diferentes,[26] Fauroux registra la realización de PFR en 56% de su muestra[27] cotejando con el actual trabajo en el que se documentó en tan sólo 23.6%.

Otro punto a tratar es el estado nutricional, Rosen refiere que la obesidad estuvo presente en más de una cuarta parte de la población del estudio y el resto eutróficos,[22] en el actual estudio 1/3 de niños fueron eutróficos, si bien se esperaría que la mayoría de pacientes fueran eutróficos exceptuando los pacientes con síndrome de obesidad hipoventilación; llamó la atención la presencia de desnutrición con un porcentaje para nada despreciable y constituyendo la mitad de los casos con etiologías centrales y enfermedades neuromusculares.

En el diagnóstico de hipoventilación alveolar, la media de $PaCO_2$ fue mayor en niños con obesidad (56.7 mmHg) y menor en causas centrales (48.4 mmHg); entre tanto Poh Tan señaló cifras altas en pacientes con enfermedad del parénquima pulmonar (58 mmHg) seguida del SHO (56 mmHg); además el autor indicó hipoxemia en 32% de los casos, sobre todo en enfermedad parenquimatosa.[21] En este trabajo se observó en 64% de los casos, principalmente en causas centrales se hace hincapié en que la mitad de estos pacientes presentaban además clínica e imágenes sugerentes de neumopatía por aspiración, condicionando daño del parénquima pulmonar y mayor hipoxemia.

En lo que se refiere a complicaciones, con frecuencia se relacionan a procesos infecciosos aunados al deterioro cardiovascular.[28] En el estudio, las complicaciones principalmente descritas fueron neumonías y en 1/3 presencia de insuficiencia respiratoria. Marik encontró neumonías en 20% e insuficiencia respiratoria en 63%, además evidenció falla cardíaca hasta en 39% de los casos[29] versus 23.5% determinado en este trabajo. Otras complicaciones como HAP, según el estudio de Held se observó en 10% de los casos.[30]

La VNI con presión positiva binivel ha demostrado beneficios en la hipoventilación alveolar crónica,[12] suele utilizarse inicialmente durante el sueño mediante una interfase nasal

Tabla 5: Evolución de la sintomatología diurna/nocturna al momento de diagnóstico, tres meses y un año con y sin utilización de ventilación no invasiva con presión positiva binivel.

Características (N = 7)	Con VNI, n (%)			Sin VNI, n (%)		
	Basal	3 meses	1 año	Basal	3 meses	1 año
Sintomatología diurna						
Somnolencia diurna excesiva	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (50)	3 (30)	5 (50)
Cefalea matutina	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (10)	3 (30)	1 (10)
Intolerancia al ejercicio	3 (42.9)	4 (57.1)	0 (0.0)	2 (20)	2 (20)	3 (30)
Disnea	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0.0)	4 (40)	3 (30)	3 (30)
Cansancio	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (30)	4 (40)	3 (30)
Irritabilidad	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (50)	3 (30)	2 (20)
Náusea matutina	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Disociación toracoabdominal en supino	0 (0.0)	0 (14.3)	0 (0.0)	2 (20)	1 (10)	0 (0)
Uso de músculos accesorios de la respiración	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Problemas de aprendizaje y memoria	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20)	2 (20)	2 (20)
Sintomatología nocturna						
Sueño inquieto	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30)	2 (20)	3 (30)
Despertares nocturnos	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20)	2 (20)	2 (20)
Parasomnias	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ronquido	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (14.3)	6 (60)	4 (40)	5 (50)
Pausas respiratorias	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30)	1 (10)	4 (40)
Sensación nocturna de ahogo	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20)	3 (30)	1 (10)
Respiración bucal	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (30)	5 (50)	3 (30)
Disociación toracoabdominal durante el sueño	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20)	1 (10)	0 (0)

VNI = ventilación no invasiva.

Tabla 6: Necesidad de hospitalización, complicaciones y fallecimiento a un año del diagnóstico en pacientes con hipoventilación alveolar crónica con/sin uso de ventilación no invasiva.

	Basal, n (%)			1 año, n (%)					
Características	Total (N = 17)	Ventilación (N = 7)	Sin ventilación (N = 10)	Total (N = 17)	p	Ventilación (N = 7)	p	Sin ventilación (N = 10)	p
Hospitalizaciones	7 (41.2)	4 (57.1)	3 (30)	3 (17.64)	0.13	2 (28.6)	1.00	1 (10)	0.24
Neumonías*	8 (47.0)	4 (57.1)	4 (40)	2 (11.76)	1.00	1 (14.3)	0.24	1 (10)	0.24
Insuficiencia respiratoria	6 (35.3)	3 (42.9)	3 (30)	–	–	–	–	–	–
Hipertensión pulmonar	7 (41.2)	4 (57.1)	3 (30)	1 (5.9)	–	–	–	1 (10)	0.47
Cor pulmonale	4 (23.6)	2 (28.6)	4 (40)	–	–	–	–	–	–
Fallecimiento	–	–	–	0	–	–	–	–	–

* Media de eventos neumonía: 1.

o mascarilla y en casos en los que se requiere ventilación continua es de elección realizar traqueostomía.[31] Destaca en este estudio el uso de VNI en tan sólo 41.2% de los casos, a diferencia de lo que ocurre en otros centros en países desarrollados, en los que existe mayor accesibilidad a los dispositivos superando el 90% de los casos[21] y como se expuso previamente, la mayoría de los dispositivos de VNI fueron donaciones debido a la dificultad para adquirir los equipos en nuestro medio, más aún los de soporte vital por su alto costo, y muchas veces los tiempos de inicio de ventilación se prolongan hasta obtener los equipos con lapsos de hasta 24 meses.

En relación al uso de la ventilación, la literatura demuestra una ventaja de supervivencia ligeramente mayor con uso de más de cuatro horas/día exponiendo el beneficio clínico de la VNI sobre otras formas de tratamiento. En cuanto a poblaciones pediátricas, depende de la edad y en términos generales se recomienda que al menos sea 50% de horas durante el sueño.[32]

En relación a la evolución de los pacientes a corto y largo plazo, a pesar de que el objetivo planteado de este trabajo no fue específicamente establecer causa-efecto del uso de VNI, no obstante con los datos descritos, se observó reducción marcada de la sintomatología tanto diurna como nocturna en los usuarios de ventilación, sobre todo a largo plazo versus los que no la utilizaban, aunque la probabilidad estadística no fue significativa debido al pequeño tamaño de la muestra.

Autores como Annane en una revisión sistemática de estudios con VNI nocturna en hipoventilación crónica en pacientes con ENM y de la pared torácica concluyó que la evolución a corto plazo (de uno a tres meses) de los pacientes mejoraron la sintomatología con una diferencia significativa, también la hipercapnia diurna y la saturación de oxígeno nocturna (13). Por su parte, Casas evaluó la evolución de los pacientes al cabo de un año de uso de VNI en pacientes con desórdenes de motoneurona demostrando disminución de la disnea y desaparición de la astenia, hipersomnolencia, cefalea, edema en miembros inferiores y pérdida de memoria; se produjo además mejoría en el intercambio gaseoso: la PaO_2/FiO_2 y la $PaCO_2$.[9] Young además demostró reducción significativa de somnolencia diurna y cefalea luego del uso de VNI en niños con ENM[33] análogo a este artículo.

Sobre la base de las consideraciones anteriores se espera que eventos de neumonía, insuficiencia respiratoria y repercusiones cardiovasculares[30] mejoren en los pacientes usuarios de VNI presión positiva binivel en comparación con los que no lo hacen, contrariamente en este estudio se observó reducción de complicaciones en ambos grupos, aunque sin significancia estadística; seguramente esto se debe a la instauración de otras alternativas terapéuticas como amidalectomía, mejoraría del estado nutricional, optimizar la fisioterapia respiratoria, corrección ortopédica de deformidades de columna, etc. Aunque lo ideal son los controles gasométricos posterior a la instauración de las medidas terapéuticas instauradas para monitorización del paciente, no todos los pacientes tenían gasometría de control, y esto limitó la valoración a largo plazo de la hipoxemia y niveles de CO_2.

CONCLUSIONES

El presente trabajo es una de las primeras investigaciones de hipoventilación alveolar crónica en población pediátrica a altitud moderada, a sabiendas de que una mayor altura tiene un impacto negativo en el control ventilatorio de los pacientes con enfermedades crónicas que están asociadas a

un deterioro inherente en la ventilación alveolar. La altitud implica incremento del volumen/minuto proporcional a la disminución de la presión parcial de oxígeno y por ende, aumento del trabajo respiratorio que puede incurrir en incrementos desproporcionados en estos pacientes.

De manera imprescindible hay que destacar que la mayoría de pacientes al momento del diagnóstico presentaron tanto sintomatología diurna como nocturna, las principales causas de hipoventilación fueron de origen periférico; y a pesar del beneficio expuesto de VNI como una medida efectiva en la reducción de sintomatología y complicaciones, no fueron de uso general como se esperaría debido a los altos costos para la adquisición de equipos.

Por último, las principales limitaciones de este trabajo fueron el tamaño pequeño de la población estudiada y una limitada información en los expedientes. Además, los pacientes que cumplían los criterios para ser parte de esta investigación, no corresponden al número exacto de atenciones con hipoventilación alveolar en el servicio de neumología debido a un subregistro en el sistema informático del hospital. A modo de recomendación para futuras investigaciones, se recalca la necesidad de hacer más estudios al respecto con mayor número de pacientes que cuenten con información completa consignada en sus expedientes, así como seguimiento estrecho de los pacientes con uso de VNI.

REFERENCIAS

1. Boing S, Randerath W. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. J Thorac Dis. 2015;7(8):1273-1285. Available in: https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.10
2. Hall J. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 13ra ed. país: Elsevier; 2016. 465-467.
3. Pinzón A. Hipoventilación. Acta Médica Colomb. 2016;41(1):75. Disponible en: https://doi.org/10.36104/amc.2016.796
4. Simons AK. Chronic hypoventilation and its management. Eur Respir Rev. 2013;22(129):325-332. doi: 10.1183/09059180.00003113.
5. Silva-Cruz TM, Cruz-Zorrilla GE, Alejandre-García A, Cano-Salas MC, Torres-Fraga MG, Carrillo-alduenda JL. Hallazgos polisomnográficos en niños con síndrome de Prader-Willi. Neumol Cir Torax. 2018;77(2):132-136.
6. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. Eur Respir Rev. 2019;28(153):190064. doi: 10.1183/16000617.0064-2019.
7. De la Peña Bravo M, Barbé I. Hipoventilación alveolar, apnea central del sueño y respiración de Cheyne-Stokes. Neumomadrid. 2014;59-71.
8. Shepherd A, Tsai S. Hypoventilation Syndromes. Curr Pulmonol Rep. 2017;6(2):82-89. doi: 10.1007/s13665-017-0178-8.
9. Casas JP, Robles AM, Pereyra MA, Abbona HL, Lopez ANAM. Ventilación domiciliaria no invasiva a presión positiva en hipoventilación alveolar crónica. Medicina (B Aires). 2000;60(0351):545-550.
10. Helleman J, Kruitwagen-van Reenen E, Bakers J, Kruithof W. Using patient-reported symptoms of dyspnea for screening reduced respiratory function in patients with motor neuron diseases. J Neurol. 2020;267:3310-3318. doi: https://doi.org/10.1007/s00415-020.
11. Piper AJ, Med B, González-Bermejo J, Janssens J. Sleep hypoventilation diagnostic considerations and technological limitations. Clin Sleep Med. 2014;9(3):301-313. doi: Available in: http://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.0
12. Combs D, Shetty S, Parthasarathy S. Advances in positive airway pressure treatment modalities for hypoventilation syndromes. Sleep Med Clin. 2014;9(3):315-325. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.06.002.
13. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation. Cochrane Libr. 2014;(12):1-41. doi: 10.1002/1465858.CD001941.pub3.
14. Castillo Otero D, Cabrera Galan C, Arenas Gordillo F, Valenzuela Mateos F. Ventilación mecánica no invasiva. Neumosur. 2010;(3):167-185.
15. Diaz G, Domínguez HD, Guerrero S. Prevalencia de la hipoventilación relacionada con el sueño según diferentes criterios diagnósticos. Rev Colomb Neumol. 2018;30(2):20-27. Disponible en: http://dx.doi.org/10.30789/rcneumologi
16. Martin TJ, Sanders MH. State of the art review: Chronic alveolar hypoventilation: A review for the clinician. Sleep. 1995;18(8):617-634. doi: 10.1093/sleep/18.8.617.
17. Castro M, Dehaan K, Prabhjot B, Bendiak G, Schmalz L. Longitudinal changes in clinical characteristics and outcomes for children using long-term non-invasive ventilation. PLoS One. 2018;13(1):1-15. doi: 10.7939/DVN/YBLQS.
18. B, Boffa C, Desguerre I, Estournet B, Trang H. Long-term noninvasive mechanical ventilation for children at home: a national survey. Pediatr Pulmonol. 2003;35:119-125. doi: 10.1002/ppul.10237.
19. Katz S, Selvadurai H, Keilty M. Outcome of children with neuromuscular disease admitted to pediatric intensive care. Arch Dis Child. 2004;89(2):170-175. doi: 10.1136/adc.2002.019562.
20. Espínola A, Lores L, Parellada N, Rubio F. Original Síndrome de obesidad-hipoventilación y factores asociados. Med Clin. 2017;30(20):1-6. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.019.
21. Tan GP, McArdle N, Dhaliwal SS, Douglas J, Rea CS, Singh B. Patterns of use, survival and prognostic factors in patients receiving home mechanical ventilation in Western Australia: A single centre historical cohort study. Vol. 15, Chronic Respiratory Disease. 2018. p. 356-364. doi: 10.1177/1479972318755723
22. Rosen CL. Clinical features of obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome in otherwise healthy children. Pediatr Pulmonol. 1999;27:403-409. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199906)27:6<403::AID-PPUL7>3.0.CO;2-8.
23. Licht J, William R, Glower F. Tonsillar hypertrophy in an adult with obesity-hypoventilation syndrome. Chest. 1976;70(5):872–4. doi: 10.1378/chest.70.5.672.
24. Battistini A, Pisi G, Ferri T. Alveolar hypoventilation due to adenoid and tonsillar hypertrophy. Adv Otorhinolaryngol. 1992;47:276-280. doi: 10.1159/000421757.
25. Todd ES, Weinberg SM, Berry-kravis EM, Silvestri JM, Kenny AS, Rand CM, *et al*. Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B – determined congenital central hypoventilation syndrome : quantitative pattern of dysmorphology. Pediatr Res. 2006;59(1):39-45. doi: 0.1203/01.pdr.0000191814.73340.1d.
26. Berry RB, Sriram P. Evaluation of hypoventilation. Semin Respir Crit Care Med. 2009;30(3):303-314. doi: 10.1055/s-0029-1222443. ISSN 1069-34.

27. Fauroux B, Khirani S, Griffon L, Teng T, Lanzeray A, Amaddeo A. Non-invasive ventilation in children with neuromuscular disease. Front Pediatr. 2020;8(482):1-9. doi:10.3389/fped.2020.00482 Non-invasive.
28. Levine OR, Simpser M, Levine OR. Clinical pediatrics alveolar hypoventilation and *Cor pulmonale* associated with chronic airway obstruction in infants with down syndrome. Clin Pediatr (Phila). 1982;21:25-29. doi: 10.1177/000992288202100104
29. Marik PE, Chen C. The clinical characteristics and hospital and post-hospital survival of patients with the obesity hypoventilation syndrome : analysis of a large cohort. Obes Sci Pract. 2016;40-47. doi: 10.1002/osp4.27.
30. Held M, Walthelm J, Baron S, Roth C. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. Eur Respir J. 2014;43:156-165. doi: 10.1183/09031936.00147712.
31. Paglietti MG, Esposito I, Goia M, Rizza E, Cutrera R, Bignamini E. Long term non-invasive ventilation in children with central hypoventilation. Front Pediatr. 2020;8(288):1-5. doi: 10.3389/fped.2020.00288.
32. Mcevoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, *et al*. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD : a randomised controlled trial. Thorax. 2009;64:561-566. doi: 10.1136/thx.2008.108274.
33. Young HK, Lowe A, Fitzgerald DA, Seton C, Waters KA, Kenny E, *et al*. Outcome of noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease. Neurology. 2007;68:198-201. doi: 10.1212/01.wnl.0000251299.54608.13.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Original

doi: 10.35366/108496

El entrenamiento médico en la intubación orotraqueal con caja de acrílico en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2 disminuye el tiempo de exposición

Medical training in orotracheal intubation with acrylic box in pediatric SARS-CoV-2 patients decreases exposure time

Adriana del Carmen Luna-Castañeda,* Carlos Juárez-Ortiz,‡ Abril Arellano-Llamas,‡ María Viridiana Figueroa-Gómez,* Blanca Estela Martínez-Martínez,* Laura Patricia Thomé-Ortiz,* Ingrid Basemat Guerrero-Macías,* Areli Pichardo-Estrada,* Carlos Ramos-Verástica,* Ricardo Flores-Galindo§

*Centro Médico Nacional Siglo XXI. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría «Dr. Silvestre Frenk Freund», IMSS; ‡Centro Médico Nacional «La Raza». Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital «Dr. Gaudencio Garza González». Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); §Centro de Simulación para la Excelencia Clínica y Quirúrgica, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

RESUMEN. Introducción: en la pandemia por SARS-CoV-2, la modificación de la técnica de intubación utilizando dispositivos de barrera (aerosol box) para disminuir la exposición a aerosoles generó ansiedad en los trabajadores de la salud (TS), al incrementar el grado de dificultad y el tiempo de intubación endotraqueal (TI). Los ambientes simulados de intubación incrementan la habilidad para la intubación y disminuye el TI. **Objetivo:** medir el TI pre y posmaniobra educativa (sin caja sin entrenamiento -SS-, con caja sin entrenamiento -CS-, con caja con entrenamiento -CC-). **Material y métodos:** retrospectivo, comparativo, con médicos capacitados en el ambiente simulado. **Resultados:** n = 82, clínicos 69.5%, residentes 82.9%. TI: SS 35 s (27-47.25 s), CS 39.5 s (28-56.5 s) y CC 22 s (17.5-30 s), p = 0.0001. Mayores TI de clínicos versus quirúrgicos SS 39 s (30-52 s) versus 32 s (24-34 s), p = 0.004; CS 42 s (33-59 s) versus 28 s (21-43 s), p = 0.016; CC 25 s (20-35 s) versus 19 s (16-21 s), p = 0.018. Mayor TI novatos versus experimentados SS 68 s (39-135 s) versus 34 s (27-46 s), p = 0.058; CS 144 s (84-210 s) versus 38 s (28-54 s), p = 0.001; CC 46 s (30-55 s) versus 22 s (17-30 s), p = 0.030. El uso del dispositivo sin entrenamiento aumentó el TI, pero en todos los grupos hubo disminución del TI posterior a la capacitación -16 s (-26 a -7 s), más notoria entre los novatos -98 s (-163 a -45.5 s) y el grupo clínico -18.5 s (-32 a -7 s). **Conclusión:** el uso de dispositivos puede ser

ABSTRACT. Introduction: in the SARS-CoV-2 pandemic, the modification of the intubation technique using the aerosol box, in order to reduce exposure to aerosols generates anxiety in Health Workers (HCWs), by increasing the degree of difficulty and time of endotracheal intubation (IT). Simulated intubation environments allow to measured IT and also increase intubation ability and decrease IT. **Objective:** to measure IT pre (without box without training -SS-, with box without training -CS-, with box with training -CC-) and post educational maneuver. **Material and methods:** retrospective, comparative, before and after; with physicians trained in a simulated environment. **Results:** n = 82, age 29 years (27 to 31 years), clinicians 69.5%, residents 82.9%. IT: SS 35 s (27-47.25 s), CS 39.5 s (28-56.5 s) and CC 22 seconds (17.5-30 s), p = 0.0001. Higher IT of clinical vs surgical physicians SS 39 s (30-52 s) versus 32 s (24-34 s), p = 0.004; CS 42 s (33-59 s) versus 28 s (21-43 s), p = 0.016; CC 25 s (20-35 s) versus 19 s (16-21 s) p = 0.018. Higher TI novice vs experienced SS 68 s (39-135 s) versus 34 s (27-46 s), p = 0.058; CS 144 s (84-210 s) versus 38 (28-54 s), p = 0.001, CC 46 s (30-55 s) versus 22 s (17-30 s), p = 0.030. Using the device without training increased IT, but post-training IT decreased in all groups -16 s (-26 to -7 s), which was more noticeable among novices -98 s (-163 to -45.5 s) and the clinical group -18.5 s (-32 to -7 s). **Conclusion:** the use of devices with training

Correspondencia:
Dra. Adriana del Carmen Luna-Castañeda
Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Pediatría «Dr. Silvestre Frenk Freund», IMSS. Ciudad de México, México.
Correo electrónico: lunac.neumoped@gmail.com

Recibido: 13-IV-2022; aceptado: 06-IX-2022.

Citar como: Luna-Castañeda AC, Juárez-Ortiz C, Arellano-Llamas A, Figueroa-Gómez MV, Martínez-Martínez BE, Thomé-Ortiz LP, et al. El entrenamiento médico en la intubación orotraqueal con caja de acrílico en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2 disminuye el tiempo de exposición. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 103-108. https://dx.doi.org/10.35366/108496

eficiente en términos de TI con un entrenamiento independientemente de la experiencia y especialidad médica.

Palabras clave: aerosol box, simulación clínica, aprendizaje simulado, caja de acrílico.

can be efficient in terms of IT, regardless the degree of experience and type of medical specialty.

Keywords: aerosol box, clinical simulation, simulated learning, acrylic box .

INTRODUCCIÓN

La vía de transmisión del SARS-CoV-2 es aérea, mediante gotas o aerosoles. Los procedimientos que generan aerosoles (gotas menores de 5 micras), como la intubación endotraqueal, expone a riesgo para la salud de los trabajadores de la salud (TS). Al inicio de la pandemia se consideró que una caja de acrílico transparente de intubación o aerosol box que aislara parcialmente al paciente puede aumentar la protección de los TS, especialmente en los lugares con poco acceso a equipo de protección personal (EPP) o videolaringoscopios.[1-5]

La caja de intubación (CI) es una caja de acrílico que no tiene un diseño estandarizado, consiste en un dispositivo de acrílico de 6 mm de grosor, las dimensiones del diseño original (40 cm de alto en la pared distal, 50 cm de ancho y 40 cm de profundidad, la cara anterior se divide en dos paredes, una a 90º de 25 cm de altura, sobre la cual está la segunda con una angulación de 70º de 21 cm para un total de 46 cm, el techo de la caja mide 25 cm de profundidad. La cara anterior cuenta con dos orificios circulares de 12.5 cm de diámetro colocados a 12.5 cm desde la base) fueron modificadas de la propuesta original por Hsien-Yung y reproducida por Canelli, por las dimensiones menores del paciente pediátrico.[6,7] La intubación entonces fue más difícil, lo que generó angustia en los TS. Hay observaciones de que el uso de la caja de intubación por anestesiólogos expertos alarga el tiempo de intubación en ambientes simulados, pero que no tiene una trascendencia clínica.[8-10] Si bien, las guías actuales para el manejo de la vía aérea en el paciente con COVID-19 recomiendan el uso de videolaringoscopio, ya que confiere menor grado de dificultad y disminución en el tiempo de intubación (aunque en la última revisión sistemática de Cochrane no hubo diferencias significativas entre el tiempo de intubación con ambos equipos), es un equipamiento que puede no ser accesible en todos los centros de salud.[3,4,11,12]

El uso de la caja de aerosoles se sugiere como un elemento adicional o en momentos puntuales en los que haya déficit de elementos de protección personal, es decir, se debe usar la caja sin obviar los otros elementos de protección recomendados.[13] Varios estudios han evaluado los riesgos de la caja de aerosol durante la intubación con mayor riesgo de exposición a partículas aerosolizadas, así como obstaculización del procedimiento, con resultados variables.[9,10,12]

Los espacios simulados de educación son herramientas educativas que facilitan la adquisición de conocimientos y destrezas para la atención a la salud[14-16] y durante el inicio de la pandemia fue crucial preparar a los TS en ambientes simulados que les otorgaran la seguridad de realizar procedimientos en tiempos óptimos con las herramientas de protección personal disponibles, disminuyendo la ansiedad y aumentando las destrezas de los clínicos, traduciendo en la vida real disminución del riesgo de exposición a aerosoles.[17]

Se diseñó en la unidad un ambiente de simulación clínica para la destreza de intubación endotraqueal pediátrica que incluye el desarrollo de las habilidades de sedación, relajación e intubación endotraqueal en un maniquí pediátrico, con la adición de la caja acrílica aerosol box, con las características descritas y que se representa en la *Figura 1*.

Nuestro objetivo fue medir el efecto de la educación en un ambiente simulado sobre el tiempo efectivo de intubación (TI), sin y con el uso de la caja de acrílico como material de protección personal antes y después de la capacitación, y comparar de acuerdo al nivel de experiencia de los TS, el tipo de especialidad y el tipo de contratación en el hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo de antes-después de una maniobra educativa en un ambiente

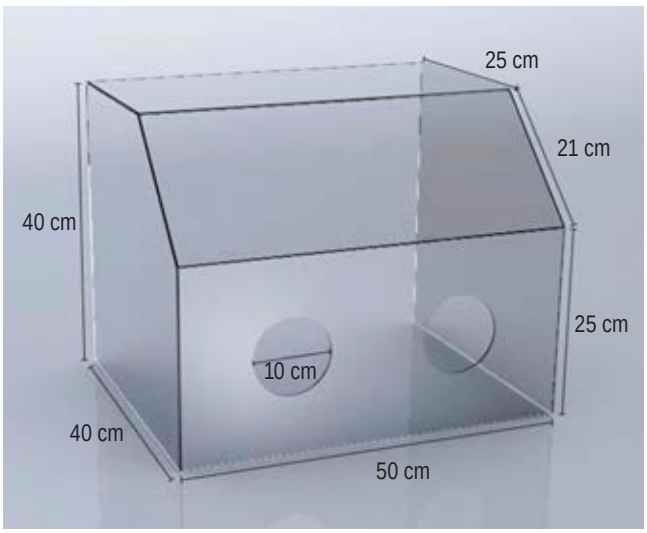

Figura 1: Caja de acrílico diseñada para este estudio.

simulado en un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México.

Se incluyeron médicos de diversas especialidades pediátricas, que se clasificaron en especialidades clínicas y quirúrgicas, y por el tipo de labor que realizan en el hospital como residentes en formación o personal adscrito. Además, se clasificó a los médicos según su experiencia al intubar, aquellos con nula experiencia en intubación endotraqueal (novatos) y a los que tenían experiencia se les denominó experimentados.

La maniobra educativa consistió en capacitar para la intubación endotraqueal pediátrica con maniquí pediátrico añadiendo una caja de acrílico entre el médico y el maniquí. La maniobra educativa se desarrolló en estaciones de trabajo, donde se instruyó a los médicos en equipos de dos reanimadores.

Cada estación consistió en dos mesas, la primera con equipo audiovisual, la segunda con equipo de simulación (cabeza de intubación neonatal marca Laerdal, laringoscopio marca Kawe, con hoja Miller número 0, equipo de intubación, caja de acrílico diseñada por el equipo biomédico del hospital). Los médicos capacitados utilizaron en el ambiente simulado sólo guantes como equipo de protección personal.

La capacitación se dividió en tres fases:

1. Explicación audiovisual de 10 minutos, donde se expusieron las generalidades de la técnica de intubación, roles de equipo y secuencia rápida de intubación, así como la técnica modificada para la intubación con la caja de acrílico.
2. Los instructores del equipo ejecutaron una demostración del procedimiento de intubación, mediante simulación, con el maniquí pediátrico *(Figura 1)*.
3. La última fase se dividió en las siguientes secciones:
   a. Se cronometró el tiempo de la intubación sin caja de acrílico con la técnica que los médicos emplean de manera habitual (se le denominó tiempo SIN caja y SIN entrenamiento -SS-). El TI se midió con cronómetro desde el momento que se tomaba el laringoscopio hasta que se realizaba la verificación de la posición del tubo al insuflar con bolsa autoinflable.
   b. Se cronometró una intubación utilizando la caja de acrílico (se le denominó tiempo CON caja, SIN entrenamiento -CS-). El TI se midió con cronómetro iniciando con los brazos fuera de la caja y concluyó hasta comprobar la posición del tubo endotraqueal.
   c. Con el instructor de forma personalizada se realizaron cinco ejercicios de intubación sin cronómetro donde se realizaba retroalimentación y corrección detallada de la técnica.
   d. Nuevamente se cronometró el tiempo de intubación con caja de acrílico posterior a la capacitación (se le denominó tiempo CON caja CON entrenamiento -CC-). El TI se midió con cronómetro iniciando con los brazos fuera de la caja y concluyó hasta comprobar la posición del tubo endotraqueal.

Tabla 1: Características de la población y tiempos de intubación.

	Toda la muestra n (%)
Sexo masculino	24 (29.3)
Edad [años]*	29 [27-31]
Tipo de especialidad	
Clínicos	57 (69.5)
Quirúrgicos	25 (30.5)
Experiencia	
Novatos	4 (4.9)
Experimentados	78 (95.1)
Tipo de contratación	
Residentes	68 (82.9)
Adscritos	14 (17.1)
Tiempo SS s,*	35 [27-47.25]
Tiempo CS s,*	39.5 [28-56.5]
Tiempo CC s,*	22 [17.5-30]

SS = sin caja sin entrenamiento. CS = con caja sin entrenamiento. CC = con caja con entrenamiento. s = segundos.
* Datos expresados en mediana [rango intercuartílico].

Se compararon los tiempos de intubación sin caja sin entrenamiento -SS-, con caja sin entrenamiento -CS- y con caja y con entrenamiento -CC-. Se compararon los tiempos con prueba de Wilcoxon, se describen las variables con medianas y rango intercuartílico. El análisis estadístico se ejecutó con el programa SPSS.

RESULTADOS

Se incluyeron a 82 médicos en este estudio. Las características de la muestra se encuentran en la *Tabla 1*, donde resalta que la mayoría fueron del sexo femenino (71%), la mediana de edad fue de 29 años (27 a 31 años), la mayoría del grupo clínico (69.5%) y residentes en formación (82.9%), hubo cuatro personas que no tenían experiencia en intubar (4.9%).

Con respecto al grado de formación: tres (3.6%) fueron médicos generales contratados para el área COVID, 32 (39%) residentes de pediatría de segundo y tercer año, 22 (26.8%) pediatras titulados y subespecialistas y 25 (30.48%) del área quirúrgica.

Los tiempos de intubación SS para toda la población fueron de 35 segundos (27-47.25 s), CS de 39.5 segundos (28-56.5 s) y CC 22 segundos (17.5-30.0 s), lo que traduce una diferencia significativa derivada de la capacitación ($p = 0.0001$).

No hubo diferencias para los tiempos de intubación entre los sexos en ninguna de las tres fases cronometradas (SS p = 0.808, CS p = 0.808, CC p = 0.321), ni entre el tipo de contratación intrahospitalaria (residentes versus adscritos, SS p = 0.769, CS p = 0.379, CC p = 0.951). Tampoco se observó correlación entre los tiempos de intubación y la edad de quien intuba (SS rho = -0.173, p = 0.302; CS rho = -0.035, p = 0.379; CC rho = -0.065, p = 0.282).

Se observó una diferencia significativa en el tiempo de intubación en las tres fases cronometradas entre los médicos clínicos y los quirúrgicos, teniendo menores tiempos los médicos de especialidades quirúrgicas sistemáticamente: SS clínicos 39 s (30-52 s) versus quirúrgicos 32 s (24-34 s), p = 0.004; CS clínicos 42 s (33-59 s), quirúrgicos 28 s (21-43 s), p = 0.016; y CC clínicos 25 s (20-35 s) y quirúrgicos 19 s (16-21 s), p = 0.018.

Respecto a la experiencia de intubación también se observó una diferencia significativa en los tres tiempos de intubación entre los novatos y los experimentados: SS novatos 68 s (39-135 s), experimentados 34 s (27-46 s), p = 0.058; CS novatos 144 s (84-210 s) y los experimentados 38 s (28-54 s), p = 0.001; y CC los novatos 46 s (30-55 s) y los experimentados 22 s (17-30 s), p = 0.030.

Para todos los grupos hubo una disminución significativa del tiempo de intubación, CC versus CS *(Tabla 2)*. Sobresale que en el grupo de los clínicos se notó la mejor disminución de tiempo de intubación posterior a la capacitación.

DISCUSIÓN

La cantidad de pacientes con COVID-19 que requieren de intubación endotraqueal puede ascender hasta 40%.[18-20]

Según los resultados de Begley *et al.,* la intubación con caja de acrílico incrementa el tiempo de ejecución, no obstante, el aprendizaje basado en simulación puede subsanar dichos desafíos.[10] Nosotros hemos observado que el grupo que sistemáticamente toma más tiempo en lograr la intubación es el de los clínicos, y que con la capacitación en ambientes simulados es el más beneficiado en reducir el tiempo de intubación con el uso de caja aerosol box. En este sentido, se otorga al clínico dos medidas de seguridad para su práctica clínica: la primera, el uso de una barrera que disminuye la exposición a aerosoles y, la segunda, la destreza de lograr la intubación en menor tiempo.

En este estudio no fue factible por limitación de los recursos de protección personal realizar la capacitación con este equipo, lo que puede influir el TI en vida real. Persiste el debate sobre si este procedimiento puede alargar el TI al incluir un dispositivo nuevo. Álvarez *et al.* observaron que al utilizar aerosol box y equipo de protección personal en un escenario simulado dificulta la maniobra de intubación y puede prolongar el tiempo de ejecución; en personal poco experimentado, la caja de aerosol ha demostrado incrementar el TI. Un estudio realizado en residentes de anestesiología encontró que pese a un entrenamiento previo en ambientes simulados, el TI con caja de acrílico incrementaba significativamente en comparación al TI sin caja; sin embargo, la muestra de este estudio fue limitada.[21] Para Fong *et al.* no hubo diferencias significativas entre el TI con caja y sin caja con una diferencia de segundos en escenarios simulados con vía aérea normal, sólo durante escenarios difíciles donde no sólo se incrementó el TI, sino que se requirieron mayores intentos de intubación; aunque varios estudios han encontrado que el uso de la caja de aerosoles ralentiza el procedimiento aun en especialistas experimentados en vía aérea, debido a una mayor dificultad en la manipulación de los dispositivos, reducción de los movimientos del brazo dentro de la caja, aumento en la carga cognitiva al tener que sistematizar un nuevo proceso y la falta de experiencia. Algunos otros autores concluyen que la caja de aerosol es clínicamente irrelevante siempre y cuando el operador se encuentre experimentado en el manejo de la vía aérea, esto en condiciones normales.[9,10,12,22-28]

A partir de la caja original se han realizado diversas modificaciones que han disminuido las limitaciones originalmente publicadas, recientemente Kim *et al.* evaluaron el TI con diferentes diseños de caja de aerosoles en maniquíes con vía aérea normal y difícil, encontrando que una modificación en la caja reduce el TI, sin encontrar diferencias significativas en el TI sin caja de aerosol versus caja de aerosol modificada tanto para vías aéreas normales como difíciles, por lo que confiere beneficio protector sin retrasar el tiempo de intubación.[29]

En nuestro estudio, la capacitación en ambientes simulados mejoró el tiempo de intubación, incluso comparado con la intubación sin caja, similar a lo reportado por Lima *et al.*, que encontraron que el TI mejoró tras cinco maniobras de intubación por cada participante con caja y sin

Tabla 2: Tiempos de intubación con caja de acrílico posterior a la capacitación.

	Reducción del tiempo de intubación con uso de caja tras maniobra, segundos	p
Toda la población	-16 (-26 a -7)	
Residentes	-14 (-25 a -7)	0.188
Adscritos	-19 (-57 a -11)	
Clínicos	-18.5 (-32 a -7)	0.096
Quirúrgicos	-12 (-21 a -7)	
Novatos	-98 (-163 a -45.5)	0.001
Experimentados	-15 (-24 a -7)	

caja de aerosoles, con tiempos similares a lo reportado en nuestro estudio.[30] Esto abre nuevamente la necesidad de la educación continua en habilidades esenciales, pues pone de manifiesto que se requiere que los clínicos tengan capacitación permanente en ambientes simulados para mejorar su desempeño en condiciones de estrés y mayor carga cognitiva. La simulación, además de ser un ambiente de aprendizaje controlado, proporciona información para modificar o mejorar la sistematización de los procesos. Colman *et al.*, con ayuda de ingeniera biomédica, lograron adaptaciones a la caja de acrílico basada en la información de cada participante tras el uso en ambientes simulados.

Se requiere que los médicos tengan acceso de manera continua a entrenamiento para evitar que las habilidades se pierdan a lo largo del tiempo. Las generaciones jóvenes tienen mejor rendimiento en el aprendizaje en ambientes simulados en comparación con el grupo de adscritos, por lo que es una área de oportunidad para los centros formadores de personal de salud.

La caja particular utilizada en este estudio fue una modificación al modelo original, ya que las dimensiones del adulto difieren a la población pediátrica. En este proyecto no se valoró la capacidad de limitar la generación de aerosoles ni de evitar la exposición, tampoco se evaluó el tiempo con EPP completo, ya que estos fueron reservados para la atención clínica de los pacientes, no se exploró el tema del retiro del dispositivo para asegurar que el personal no sufriera más exposición. Estas son líneas de investigación abiertas y no es intención de esta observación dar opinión sobre estos aspectos.

CONCLUSIÓN

La capacitación en el procedimiento de intubación endotraqueal en un ambiente simulado de intubación con uso de caja de acrílico, en tiempos de pandemia por la COVID-19, en un hospital pediátrico, disminuyó la exposición en tiempo a aerosoles medida por tiempo de procedimiento. El ambiente simulado favorece significativamente las habilidades de intubación endotraqueal en situaciones de estrés del TS, mejorando con ello la actuación rápida y efectiva al paciente en estado de compromiso grave de la vía aérea.

Este estudio cuenta con varias limitaciones. En primer lugar, no fue factible realizar la capacitación con todo el EPP dada la escasez que hubo al inicio de la pandemia. En segundo lugar, sólo evaluamos el tiempo de intubación tras la capacitación en maniquís con vía aérea normal, por lo que nuestros resultados son limitados.

El objetivo principal de este trabajo fue medir el impacto de la maniobra educativa tras la capacitación del uso de aerosoles en un ambiente simulado, consideramos que dada la reducción significativa de los TI y mejor rendimiento del TS tras la maniobra educativa, puede disminuirse el tiempo de exposición a aerosoles, por lo que todos los hospitales deberían de considerar estos recursos educativos en la capacitación continua de su personal.

REFERENCIAS

1. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: a critical review on the unresolved dichotomy. Environ Res. 2020;188:109819 doi: 10.1016/j.envres.2020.109819.
2. Bal A, Agrawal R, Vaideeswar P, Arava S, Jain A. COVID-19: An up-to-date review - from morphology to pathogenesis. Indian J Pathol Microbiol. 2020;63(3):358-366 doi: 10.4103/IJPM.IJPM_779_20.
3. Bahl P, Doolan C, de Silva C, Chughtai AA, Bourouiba L, MacIntyre CR. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? J Infect Dis. 2020;225(9):1561-1568. Available in: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa189
4. Harding H, Broom A, Broom J. Aerosol-generating procedures and infective risk to healthcare workers from SARS-CoV-2: the limits of the evidence. J Hosp Infect. 2020;105(4):717-725. doi: 10.1016/j.jhin.2020.05.037.
5. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. Biol Proced Online. 2020;22:19. Available in: https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2
6. Everington K. Taiwanese doctor invents device to protect US doctors against coronavirus. Taiwan News. March 23, 2020;Sect. Society. Available in: https://www.taiwannews.com.tw/en/news/3902435
7. Canelli, R. Barrier enclosure during endotracheal intubation. 2020. Available in: https://doi.org/10.1056/nejmc
8. Maniar A, Jagannathan B. The aerosol box. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2020;36(Suppl 1):S141-S3. doi: 10.4103/joacp.JOACP_283_20.
9. Wakabayashi R, Ishida T, Yamada T, Kawamata M. Effect of an aerosol box on tracheal intubation difficulty. J Anesth. 2020;34(5):790-793. Available in: https://doi.org/10.1007/s00540-020-02835-2
10. Begley JL, Lavery KE, Nickson CP, Brewster DJ. The aerosol box for intubation in COVID-19 patients: an *in-situ* simulation crossover study. Anaesthesia. 2020;75(8):1014-1021. doi: 10.1111/anae.15115
11. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Schofield-Robinson OJ, Smith AF. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a cochrane systematic review. Br J Anaesth. 2017;119(3):369-383. doi: 10.1093/bja/aex228.
12. Álvarez RS, Torres CCC, Rivera CR, Lucigniani AVM, Vivas GSM. Aerosol box for intubation of patients with suspected COVID-19: simulation study. Rev Colomb Anestesiol. 2022;50(1):1-10. Available in: https://doi.org/10.5554/22562087.e1006
13. Kearsley R. Intubation boxes for managing the airway in patients with COVID-19. Anaesthesia. 2020;75(7):969. doi: 10.1111/anae.15081.
14. Dávila-Cervantes A. Simulación en educación médica. Inv Ed Med. 2014;3(10):100-105.
15. Corvetto M, Pía M, Montaña R, Utili F. Simulación en educación médica: una sinopsis. Rev Med Chile. 2013;141:70-79.
16. Lopreiato JO, Sawyer T. Simulation-based medical education in pediatrics. Acad Pediatr. 2015;15(2):134-142. doi: 10.1016/j.acap.2014.10.010.

17. Nabi G. Simulation as a tool for learning surgical craft in Covid-19 era. Scott Med J. 2020;65(2):39. doi: 10.1177/0036933020924991.
18. Matava CT, Kovatsis PG, Summers JL, Castro P, Denning S, Yu J, *et al*. Pediatric Airway Management in COVID-19 patients - Consensus Guidelines from the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. Anesth Analg. 2020;131(1):61-73. doi: 10.1213/ANE.0000000000004872.
19. de Alencar JCG, Marques B, Marchini JFM, Marino LO, Ribeiro SCDC, Bueno CG, *et al*. First-attempt intubation success and complications in patients with COVID-19 undergoing emergency intubation. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020;1(5):699-705. doi: 10.1002/emp2.12219.
20. Yao W, Wang T, Jiang B, Gao F, Wang L, Zheng H, *et al*. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. Br J Anaesth. 2020;125(1):e28-e37. doi: 10.1016/j.bja.2020.03.026.
21. Fong S, Li E, Violato E, Reid A, Gu Y. Impact of aerosol box on intubation during COVID-19: a simulation study of normal and difficult airways. Can J Anaesth. 2021;68(4):496-504 doi: 10.1007/s12630-020-01825-y.
22. Noor Azhar M, Bustam A, Poh K, Ahmad Zahedi AZ, Mohd Nazri MZA, Azizah Ariffin MA, *et al*. COVID-19 aerosol box as protection from droplet and aerosol contaminations in healthcare workers performing airway intubation: a randomised cross-over simulation study. Emerg Med J. 2021;38(2):111-117. doi: 10.1136/emermed-2020-210514.
23. Turner JS, Falvo LE, Ahmed RA, Ellender TJ, Corson-Knowles D, Bona AM, *et al*. Effect of an aerosol box on intubation in simulated emergency department airways: a randomized crossover study. West J Emerg Med. 2020;21(6):78-82. doi: 10.5811/westjem.2020.8.48901.
24. Lim ZJ, Ponnapa Reddy M, Karalapillai D, Shekar K, Subramaniam A. Impact of an aerosol box on time to tracheal intubation: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2021;126(3):e122-e125. doi: 10.1016/j.bja.2020.11.036.
25. Katiyar R, Katiyar S, Acharya G, Yadava A. Impact of aerosol box on anxiety of the anaesthesiologist for intubation during COVID-19 pandemic: a single-blinded observational study. Indian J Anaesth. 2021;65(7):554-556. doi: 10.4103/ija.ija_282_21.
26. Nakanishi T, Sento Y, Kamimura Y, Sobue K. Macintosh laryngoscope and i-view™ and C-MAC® video laryngoscopes for tracheal intubation with an aerosol box: a randomized crossover manikin study. JA Clin Rep. 2021;7(1):52. doi: 10.1186/s40981-021-00455-7.
27. De Lima A, Chen MJ, Abbas A, Ramachandran SK, Mitchell JD. Evaluating the use of an aerosol box during simulated intubations. Cureus. 2021;13(7):e16507. doi: 10.7759/cureus.16507.
28. Colman N, Saldana C, Craig K, Edwards N, McGough J, Mason C, *et al*. Simulation-based User-centered Design: An Approach to Device Development during COVID-19. Pediatr Qual Saf. 2021;6(4):e427. doi: 10.1097/pq9.0000000000000427.
29. Mallick T, Verma A, Jaiswal S, Haldar M, Sheikh WR, Vishen A, *et al*. Comparison of the time to successful endotracheal intubation using the Macintosh laryngoscope or KingVision video laryngoscope in the emergency department: a prospective observational study. Turk J Emerg Med. 2020;20(1):22-27. doi: 10.4103/2452-2473.276381.
30. Turner MC, Duggan LV, Glezerson BA, Marshall SD. Thinking outside the (acrylic) box: a framework for the local use of custom-made medical devices. Anaesthesia. 2020;75(12):1566-1569. doi: 10.1111/anae.15152.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Revisión
doi: 10.35366/108497

Los eicosanoides como reguladores de procesos inflamatorios e inmunológicos en la tuberculosis pulmonar

Eicosanoids as regulators of inflammation and immunology process during pulmonary tuberculosis

Ana Luisa Escalona-Sarabia,* Esmeralda Juárez‡

*Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ‡Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

RESUMEN. La tuberculosis (TB) humana es un problema de salud pública. Aunque es una enfermedad curable, el protocolo de tratamiento actual es largo y difícil de mantener. Debido al limitado avance de nuevos tratamientos en los últimos años, las terapias dirigidas al hospedero han tomado un mayor interés, siendo una de las propuestas la intervención en la ruta metabólica de los eicosanoides, los cuales son mediadores químicos locales que favorecen o limitan la inflamación. Durante la TB, un estado de hiperinflamación genera daño al parénquima deteriorando la función respiratoria. A pesar de la importancia de este circuito, los reportes sobre su utilidad en tuberculosis en ocasiones son controversiales y no concluyentes. Con el objetivo de conocer e integrar la información publicada, en este trabajo se analizaron diversos estudios que buscan definir el papel de los eicosanoides en la infección por *M. tuberculosis*. Para ello, analizamos el papel de los eicosanoides posinfección *in vivo* o *in vitro*, y las intervenciones terapéuticas en su ruta metabólica *in vivo* pre- o posinfección. Además, proponemos un algoritmo que permita para optimizar futuras investigaciones sobre eicosanoides y su utilización como blancos terapéuticos de la TB.

Palabras clave: tuberculosis, eicosanoides, terapias dirigidas al hospedero.

ABSTRACT. Human tuberculosis (TB) is a public health problem. Although it is a curable disease, the actual treatment protocol is long and difficult to maintain. Because of the limit progress of new therapies during the latest years, host direct therapies have taken more interest, being one of the proposals the intervention on the eicosanoids' metabolic route. Eicosanoids are local chemical mediators that promote or limit inflammation progress. During TB, hyperinflammation generates damage to the pulmonary parenchyma with the subsequent deterioration of respiratory function. Despite the importance of this circuit, reports about the utility in tuberculosis sometimes are controversial or not conclusive. With the aim of knowing and integrate the information published, in this review we search and analyze different studies that look forward to defining the eicosanoids' role on *M. tuberculosis* infection. For this, we review the role of eicosanoids post-infection *in vivo* or *in vitro*, and the modification of their metabolic route before or after infection. We also propose an algorithm to optimize the future investigations of eicosanoids and their utility as therapeutic target during TB.

Keywords: tuberculosis, eicosanoids, host-directed therapies.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) humana, ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis,* es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo.[1] En México se reportan más de 20,000 casos nuevos por año, mayoritariamente la forma pulmonar.[2,3] La inflamación crónica que se presenta en los pulmones causa daño al parénquima y deterioro de la función respiratoria,[4,5] convirtiendo al circuito inflamatorio un blanco terapéutico para preservar la función pulmonar. Así, las terapias dirigidas al hospedero, como moduladores de citocinas (IFN-γ y TNF-α), antifibróticos, o moléculas que activan macrófagos son ideales por su capacidad de modular al sistema inmune y limitar el daño tisular posinfección.[6,7]

Intervenir la ruta metabólica de los eicosanoides es una opción terapéutica para prevenir la inflamación y preservar la función pulmonar. Los eicosanoides son lípidos derivados de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés) que se obtienen de la ingesta de ácidos grasos omega-6 o ω-6 (ácido araquidónico [AA]) y omega-3 o ω-3 (ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA]). Estos lípidos son sintetizados enzimáticamente por

Correspondencia:
Dra. Esmeralda Juárez
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.
Correo electrónico: ejuarez@iner.gob.mx

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

Citar como: Escalona-Sarabia AL, Juárez E. Los eicosanoides como reguladores de procesos inflamatorios e inmunológicos en la tuberculosis pulmonar. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 109-120. https://dx.doi.org/10.35366/108497

lipoxigenasas (LOX) y/o ciclooxigenasas (COX) en leucocitos, células endoteliales y plaquetas.[7] Existen dos familias principales de los PUFA con actividades antagónicas, los proinflamatorios y los prorresolutorios.

Los eicosanoides proinflamatorios incluyen a los tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclinas sintetizados por la COX-2, y a los leucotrienos, sintetizados por las 5 y 15-LOX a partir del AA. Los eicosanoides proinflamatorios son quimioatrayentes de neutrófilos, activan la fagocitosis en macrófagos alveolares,[8] median el tráfico de células,[9] e inducen necrosis, edema, aumento del flujo sanguíneo y producción de citocinas proinflamatorias. Los eicosanoides prorresolutorios, o mediadores lipídicos especializados en resolución de la inflamación (SPM por sus siglas en inglés), son sintetizados por las 5 y 15-LOX e incluyen las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas.[10] Estos lípidos limitan el influjo de neutrófilos, bloquean la producción de especies reactivas de oxígeno, inducen apoptosis y aumentan la actividad fagocítica de los macrófagos favoreciendo el regreso a la homeostasis y la regeneración celular.[11,12]

A pesar de lo importante que este circuito es para las infecciones respiratorias, su contribución en la regulación de la inflamación en TB requiere ser revisada en función de los modelos experimentales publicados. En esta revisión, consideraremos los mecanismos moleculares de los eicosanoides involucrados en el proceso de regulación de la inflamación durante la TB en modelos animales; observaremos que algunos fenómenos que se presentan en modelos animales no se pueden replicar en humanos y viceversa; y evaluaremos la validez de utilizar terapias dirigidas al hospedero en función de los mecanismos moleculares que los eicosanoides regulan.

Modelos experimentales utilizados para estudiar el papel que los eicosanoides juegan en la tuberculosis

Para definir el papel que los eicosanoides desempeñan en la infección por *M. tuberculosis* establecimos tres diseños experimentales: 1) cuantificación de eicosanoides posinfección; 2) intervención terapéutica realizada *in vivo* con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) antes de la infección; y 3) intervención terapéutica con PUFA posinfección.

Cuantificación de eicosanoides posinfección. Modelos con animales infectados *in vivo* con cepas virulentas de *M. tuberculosis* (H37Rv, Erdman o HN878), así como muestras de pacientes, revelan cambios en los niveles de eicosanoides durante y después de la infección con TB que correlacionan con la severidad de la enfermedad.[13,14] Los eicosanoides principalmente estudiados son los derivados del AA: PGE2, lipoxina A4 (LXA4) y LTB4. La presencia de LXA4 y LTB4 está asociada a necrosis y daño tisular,[12] mientras que la presencia de PGE2, o su receptor EP2, tienen efectos opuestos y se asocian a resistencia a la infección.[12-14] El aumento de LXA4 se asocia con una mayor susceptibilidad a la enfermedad y PGE2 con una respuesta protectora. En el tejido pulmonar de pacientes con TB pulmonar se observa la presencia de AA y LTA4H (leucotrieno A4 hidrolasa) en los centros necróticos y la presencia de ciclooxigenasa en la periferia de las lesiones.[15] Los pacientes con TB pulmonar, TB multidrogorresistente (MDR) o TB latente tienen mayores cantidades circulantes de PGE2, LTB4 y LXA4 que las personas sanas.[16-18]

Aunque en algunos estudios se midieron otros eicosanoides, como maresina (Mar1, Mar2), resolvinas RvD (RvD1-6) y RvE (RvE1-4); prostaglandinas (PGF2, PGD2), protectinas (PD1) y precursores de eicosanoides 12-HETE o 15-HETE,[19-21] no se encontró relevancia de éstos en TB individualmente. Más bien, los efectos de los eicosanoides dependen de su contribución relativa.[22] Por ejemplo, un aumento en la proporción de LTB4/Mar1 en suero distingue a pacientes de individuos sanos,[19] la proporción LTB4/LXA4 disminuye postratamiento,[13] las conexiones entre SPM y lípidos proinflamatorios son mayores en pacientes con TB-DM en comparación con pacientes con sólo TB,[20] y los niveles de PGE2 dependen de la proporción entre LTB4/LXA4.[23]

La relación entre PGE2 y LXA4 es antagónica en cultivos de macrófagos, LXA4 induce necrosis y PGE2 induce apoptosis para protección celular ante la infección.[24-26] Al igual que en las determinaciones realizadas *in vivo*, el aumento de LXA4 está asociado con una mayor susceptibilidad a la infección, mayor grado de inflamación y carga bacilar. Además, la infección por *M. tuberculosis* aumenta la liberación de AA en macrófagos y su transformación por la 5-LOX produciendo LXA4.[24] La inhibición de la síntesis de LXA4 protege contra la necrosis,[12] y por lo mismo, su inducción parece ser una estrategia de supervivencia de la micobacteria. Respecto a los SPM, RvD1 y Mar1, éstos inducen mecanismos antiinflamatorios y restauran la síntesis de péptidos antimicrobianos en macrófagos humanos infectados con la cepa virulenta *M. tuberculosis* H37Rv.[25] La falta de medición de otros eicosanoides impide conocer el impacto real del circuito inflamación-resolución durante la infección por *M. tuberculosis*.

Intervenciones terapéuticas realizadas *in vivo* antes de la infección. Las investigaciones en las que se administran eicosanoides o se aplican terapéuticos que modifican sus rutas metabólicas antes de la infección permiten explicar los mecanismos involucrados durante el proceso de enfermedad. Las intervenciones más comunes son el uso de dietas enriquecidas con ácidos grasos omega-3 y omega-6, dietas deficientes en esos ácidos grasos, y fármacos inhibidores de la síntesis de eicosanoides.

Ratones tratados con dietas suplementadas con ω-6[26,27] y cobayos alimentados con suplementos de ω-3[28] presentan un aumento en la carga bacteriana, pero ratones

BALB/c y C3HeB/FeJ alimentados con dietas enriquecidas en omega-3 muestran reducción de la carga bacteriana y de la cantidad de citocinas proinflamatorias liberadas al ambiente local.[26,29,30] En humanos, un estudio longitudinal-prospectivo reveló que había mayor riesgo a desarrollar TB a mayor consumo de colesterol y un menor riesgo a desarrollar TB a mayor consumo de ω-3 y ω-6 de origen marino.[31] Sin embargo, debido a sus efectos biológicos antagónicos, es difícil llegar a una conclusión cuando el consumo es variado y ocurre antes de la infección.

La intervención medicamentosa incluye inhibidores de 5-LOX o COX-2 para manipular la ruta metabólica. Inhibir

Tabla 1: Efecto de la suplementación con eicosanoides durante la infección por *M. tuberculosis* H37Rv.

Cepa de ratón/modelo	Eicosanoide administrado	Tratamiento	Efectos principales	Ref.
SV129 y deficientes de 5-LOX	LTB4 tratamiento único	*In vivo*	LTB4 induce IFN-γ, disminuye TNF-α, favorece la necrosis y aumenta la patogenicidad y mortalidad. Aumenta TNF-α en ratones deficientes de 5-LOX	19
C57BL/6	PGE2 tratamiento único	*In vivo*	PGE2 reduce el exceso de IFN-γ, la necrosis y el daño pulmonar y no interfiere con la acción de los antibióticos	37
C3HeB/FeJ	Dieta enriquecida con hierro + AIN-93G (suplemento de EPA/DHA)	*In vivo*	EPA/DHA + hierro causa disminución de IL-1, TNF-α e IFN-γ y aumento de carga bacteriana. Suplementos solos disminuyen inflamación y anemia. EPA/DHA disminuye carga bacteriana, aumenta SPM y reclutamiento de células T	64
C3HeB/FeJ	Dieta enriquecida de EPA/DHA + rifafour + RIF (rifampicina)-INH (isoniazida)	*In vivo*	Dieta enriquecida con EPA/DHA reduce la producción de citocinas proinflamatorias (IFN-γ IL-1β, IL-6, IL-1α). La dieta con EPA/DHA eleva SPM, reduce lípidos proinflamatorios y disminuye el daño pulmonar	74
Monocitos de pacientes con TB e individuos sanos tratados con ibuprofeno	PGE2	*Ex vivo/in vitro*	PGE2 reduce IFN-γ e TNF-α, la expresión de receptores de superficie (SLAMF1, CD31, CD46, CD80, CD86, MHC1) necesarios para la activación de células T y receptores (SLAMF1, PD-L1) en neutrófilos. PGE2 protege al huésped de una inflamación excesiva y promueve la autofagia	69
MDM de donadores sanos	Bloqueadores o agonistas de los receptores de PGE2, EP2 o EP4	*In vitro*	Tratamiento con agonistas de EP2 resulta en menor necrosis celular. Tratamiento con antagonistas de EP4 resulta en inhibición de COX-2	67
Monocitos de donadores sanos	Análogos de AA	*In vitro*	Análogos de AA inducen muerte celular tanto por apoptosis como por necrosis. Necrosis inducida por derivados de AA en monocitos requiere movilización de calcio, producción de especies reactivas de oxígeno, enzimas que modulan el calcio, PLA2 y calpaínas	53
Células mononucleares de sangre de donadores de estatus desconocido	Ácidos grasos (AG) de cadena corta (C4)	*In vitro*	AG de cadenas cortas no afectan expresión de COX-2, pero disminuyen IL-10 y proliferación de Th17	54
MDM de donadores sanos	RvD1, RvD2, PDX, LXA4 o Mar1 sin tratamiento convencional	*In vitro*	RvD1, LXA4 y Mar1 reducen producción de TNF-α. RvD1 y Mar1 inducen mecanismos antinflamatorios y antimicrobianos y traslocación de NFκB. RvD1 y PDX aumentan fagocitosis	25

Todos los experimentos realizados con distintas cargas bacterianas. Todos los tratamientos administrados en distintos esquemas posinfección. Rifafour (150 mg rifampicina + 75 mg isoniazida + 400 mg pirazinamida + 275 mg etambutol).

Tabla 2: Efecto de la inhibición farmacológica de la síntesis de eicosanoides en la infección por *M. tuberculosis*.

Modelo experimental	Fármaco	Función del fármaco	Efectos principales	Ref.
Ratones C57BL/6 infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	Zileuton + tratamiento convencional	Inhibidor 5-LOX	Aumenta la cantidad de PGE2 sin interferir con los antibióticos convencionales	37
Ratones C3HeB/FeJ infectados con *M. tuberculosis* Erdman	T863	Inhibidor de síntesis de triglicéridos	Aumenta los productos de 5-LOX y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1β, TNF-α, IL-6, IFN-β), los prostanoides, la carga bacilar y la infiltración de neutrófilos	43
Ratones C57BL/6J infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	SC-26196	Inhibe FADS-2, formación de ω-3	Infección crónica induce la síntesis de nuevos PUFA para generar eicosanoides (sobre todo AA). Inhibir la síntesis de PUFA no tiene efectos sobre el crecimiento bacteriano en hígado ni en pulmón	44
Ratones BALB/c infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	SBG o SBG + NA + tratamiento convencional	SBG es inhibidor de TGF-β, NA es inhibidor de COX-2	Incremento de neumonía en ratones con bloqueadores (SBG o NA), pero menos fibrosis pulmonar. Los bloqueadores potencian la actividad de los antibióticos	45
Ratones BALB/c infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	NA	Inhibidor de COX-2	El bloqueo de COX-2 al inicio de la infección causa aumento de inflamación intersticial y perivascular, áreas neumónicas y carga bacteriana. El bloqueo en fase avanzada de la infección causa aumento del área de granuloma, IFN-γ, TNF-α, e iNOS con disminución de área neumónica y carga bacteriana	46
Ratones C3HeB/FeJ infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	Ibuprofeno + tratamiento convencional	Ibuprofeno es inhibidor de COX-2	Ibuprofeno reduce la producción de citocinas proinflamatorias (IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-1α)	74
Ratones suizo albino infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	Diclofenaco + STR (estreptomicina)	Diclofenaco es inhibidor de COX-2	Diclofenaco disminuye citocinas inflamatorias (IL-2, TNF-α, IFN-γ), induce actividad antimicrobiana, potencia la actividad antibiótica de STR y aumenta la sobrevida	47
Ratones C3HeB/FeJ y CB6F1 infectados con *M. tuberculosis* H37Rv y Erdman	Celecoxib o ibuprofeno	Ambos son inhibidores de COX-2	Celecoxib deteriora la respuesta inmune de las células T CD4+. El efecto de ambos inhibidores de COX-2 depende de la carga bacteriana inicial de la infección, cuando la carga bacteriana y la inflamación son muy altas, se ve un beneficio al poner inhibidores de la COX-2	75
Ratones C3HeB/FeJ infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	Aspirina + rifafour	Aspirina es inhibidor de COX-2	Aspirina reduce IL-1α, aumenta TNF-α, IL-17, IL-1β e IL-6 y reduce el daño pulmonar	42
Ratones BALB/C infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	Aspirina o ibuprofeno + INH	Aspirina e ibuprofeno son inhibidores de COX-2	Aspirina inhibe la actividad antibiótica de INH pero ibuprofeno no. Ninguno de los inhibidores de COX-2 por sí solos tienen efectos en la carga bacteriana	38
Ratones BALB/C infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	Aspirina o ibuprofeno + PZA (pirazinamida)	Aspirina e ibuprofeno son inhibidores de COX-2	Reducción de inflamación con ibuprofeno o aspirina. Combinación de aspirina o ibuprofeno con PZA aumenta el efecto antibacteriano reduciendo la carga bacteriana en hígado y pulmón	76
Ratones C3HeB/FeJ infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	Ibuprofeno	Inhibidor de COX-2	Ibuprofeno disminuye gravedad de lesiones necróticas, reduce carga bacteriana y aumenta la sobrevida	50
BMDM de ratones C57/6BL infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	siRNA para COX-2 + PG	Inhibidor de COX-2	Inhibición de COX-2 causa aumento de carga bacteriana asociada a inhibición de la autofagia en macrófagos infectados	77

Contenido

Continúa la Tabla 2: Efecto de la inhibición farmacológica de la síntesis de eicosanoides en la infección por *M. tuberculosis*.

Modelo experimental	Fármaco	Función del fármaco	Efectos principales	Ref.
BMDM de ratones C57BL/6 infectados con *M. tuberculosis* Erdman	IFN-γ + T863	Inhibidor de síntesis de triglicéridos	IFN-γ promueve la formación de gotas lipídicas durante la infección. T863 impide la formación de estas gotas y disminuye cantidad de prostaglandinas y LXB4	78
BMDM de ratones C57BL/6J infectados con *M. tuberculosis* H37Rv	SC-26196	Inhibidor de FADS-2	Reducción de la transcripción de genes de inflamación (TNF-α, IL-1β, IL-6) y la producción de especies reactivas de oxígeno. Inducción de síntesis de nuevos PUFA para generación de PGE2, PGD2, TXB2, LXA4 y como nutriente para la micobacteria	44
Plasma de pacientes con TB	Ibuprofeno + tratamiento convencional	Inhibidor de COX-2	Menor cantidad de PGE2 en pacientes con ibuprofeno. Los pacientes con más PGE2 tuvieron reducción de lesiones radiológicas, respuesta proliferativa de células T y secreción de IFN-γ y de TNF-α	48
Pacientes con TB pulmonar	Etoricoxib + tratamiento convencional	Etoricoxib es inhibidor de COX-2	Inhibición de COX-2 causa reducción de la frecuencia de células supresoras derivadas de mieloides (M-MDSC), de necrosis y de severidad de la enfermedad	49
Pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar	Celecoxib + tratamiento convencional	Celecoxib es inhibidor de COX-2	Inhibir COX-2 reduce inflamación por activación de la vía 5-LOX con reducción de citocinas proinflamatorias y producción de LXA4. Pacientes con cavidades tenían mayores concentraciones de LXA4	52
Sangre completa de donadores sanos infectada *in vitro* con *M. tuberculosis* H37Rv	Celecoxib + RIF o PZA	Celecoxib es inhibidor de COX-2	Inhibición de COX disminuye respuesta de células T. Celecoxib solo no presenta efectos antibacterianos y su uso no potencializa efecto de los antibióticos	79
Células mononucleares de sangre de donadores sanos y pacientes con TB infectadas *in vitro* con *M. tuberculosis* H37Ra	HQL79 o NS398	HQL79 es inhibidor de PGD2 y NS398 de COX-2	Disminución de PGE2 disminuye la cantidad de linfocitos T reguladores, pero no afecta la producción de IL-10 y TNF-α	80

Todos los experimentos realizados con distintas cargas bacterianas. Si no está especificado no se incluyó en el esquema terapéutico ningún antibacteriano. Rifafour (150 mg rifampicina + 75 mg isoniazida +400 mg pirazinamida + 275 mg etambutol).

la 5-LOX tiene efectos negativos porque aumenta la susceptibilidad a la infección disminuyendo la cantidad de leucocitos y aumentando la carga bacteriana.[32-34] El mecanismo molecular implicado es incierto, pues la 5-LOX participa en la síntesis de LTB4 y LXA4 a partir del AA, ambos con efectos antagónicos, y también en la producción de resolvinas a partir de DHA y EPA, las cuales son prorresolutorias. En los casos en que se administró inhibidor de 5-LOX, la ausencia de resolvinas, y no la de LTB4, podría ser la razón de la falta de control de la infección.

La inhibición de la COX-2 tiene beneficios como disminución de carga bacteriana, el tamaño y presencia de granulomas y la mortalidad.[19,32-35] La inhibición de la COX-2 implica el bloqueo de prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos, cuyos efectos biológicos en TB no han sido explorados. Esta estrategia tiene potencial profiláctico para personas expuestas por contacto cercano a los pacientes. Sin embargo, en la mayoría de estos ensayos, los tratamientos se administraron antes de la infección y se continuaron durante la infección, por lo que es difícil saber si el resultado se debe a la activación de mecanismos previos a la infección o al sostenimiento de los mismos posinfección.

Intervenciones terapéuticas realizadas posinfección. Las intervenciones realizadas posinfección incluyen suplementación directa de eicosanoides *(Tabla 1)* o inhibición farmacológica de su síntesis *(Tabla 2)*. Los esquemas que utilizan cambios en la dieta o agonistas de PGE2, LTB4 u otros eicosanoides posinfección son escasos. En general, la suplementación directa con eicosanoides reduce la producción de citocinas proinflamatorias, influye en la patogenicidad[19] o confiere protección.[36,37] Paradójicamente, PGE2 es un proinflamatorio con efectos inmunosupresores.[12] Además, RvD1 y Mar1 tienen efectos antiinflamatorios sin detrimento de los mecanismos antimicrobianos.[25]

Por otro lado, durante la infección se producen eicosanoides de ambos tipos,[38-40] y las dietas con suplementos

de DHA/EPA tienen efectos antiinflamatorios,[41,42] pero la relación entre ambos fenómenos se desconoce. Se requieren más investigaciones para conocer el verdadero potencial de la suplementación con DHA/EPA durante la TB en humanos.

La inhibición farmacológica de la síntesis de eicosanoides durante la infección por *M. tuberculosis* *(Tabla 2)* descansa principalmente en el uso *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo* de inhibidores de la COX-2 (ácido niflúmico [AN], aspirina, celecoxib, etoricoxib o ibuprofeno). Esta inhibición generalmente causa reducción de la inflamación por disminución de la producción de citocinas, reducción del daño tisular y aumento en la sobrevida. Controversialmente, inhibir la COX-2 puede amentar la carga bacteriana cuando el tratamiento se aplica en fases tempranas de la infección,[43] probablemente debido a los efectos inmunosupresores de PGE2,[12] mientras que el uso tardío de estos inhibidores permite una mejor resolución de la enfermedad, con reducción de la carga bacteriana y la inflamación, lo que protege contra el daño tisular.[33,44-47] Es necesario tomar con precaución la inhibición de la COX-2, pues sus efectos inmunosupresores pueden afectar al paciente durante las primeras fases de la enfermedad y se requieren más estudios para determinar su eficacia en TB.

Mecanismos moleculares asociados al metabolismo de los eicosanoides en la infección por *M. tuberculosis*

Durante las primeras horas de infección, el AA de la membrana nuclear y plasmática es procesado por las COX-1 y COX-2 en PGH2, la cual es convertida a PGE2 por cPGES, mPGES-1 o PGES-2.[48] En macrófagos infectados, la producción de PGE2 se correlaciona con disminución de la fagocitosis, producción de óxido nítrico, prevención de necrosis, aumento de citocinas proinflamatorias e inducción de apoptosis, protegiendo la membrana mitocondrial, promoviendo la reparación de la membrana plasmática y aumentando el control de la inmunidad innata ante la infección micobacteriana.[14,18,49] PGE2 también activa la autofagia potenciando la eliminación de la bacteria en autofagolisosomas. La autofagia, por su parte, controla la inflamación mediante regulación de señalizaciones de la inmunidad innata, modulación de la secreción de mediadores inmunes y eliminación de agonistas endógenos del inflamasoma.[50]

Después de las primeras 24 horas postinfección, aumenta la producción de LXA4[37] en macrófagos, la cual provoca un cambio en el metabolismo de AA a cargo de la

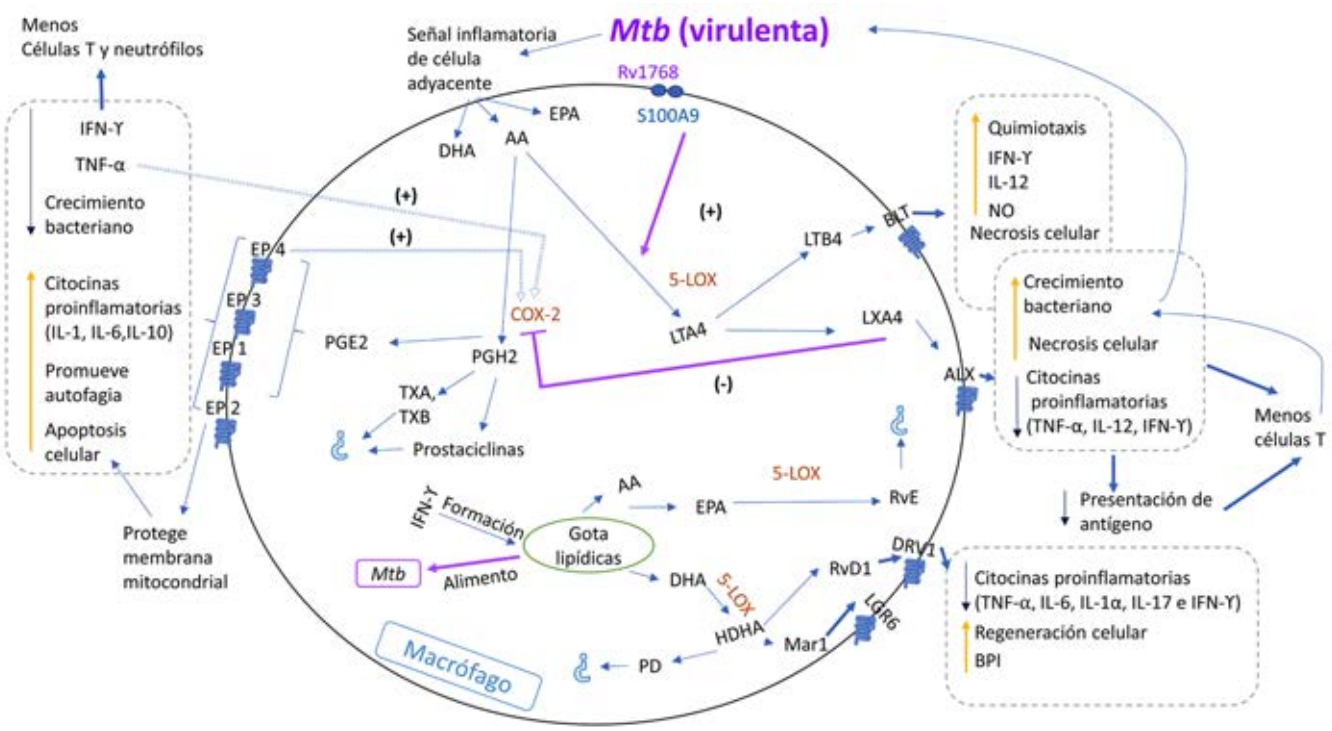

Figura 1: Mecanismos moleculares involucrados en el metabolismo de los eicosanoides durante la infección por *M. tuberculosis*. La infección con la cepa virulenta de *M. tuberculosis* activa la ruta metabólica de LTA4 para la producción de LTB4 y LXA4, cuyos efectos celulares son antagónicos. Al mismo tiempo, ocurre un bloqueo en las señales asociadas a COX-2, paradójicamente induciendo mecanismos proinflamatorios adicionales. Receptores y precursores de eicosanoides tomados de: Esser-von Bieren J[9] y Duvall MG, et al.[80]

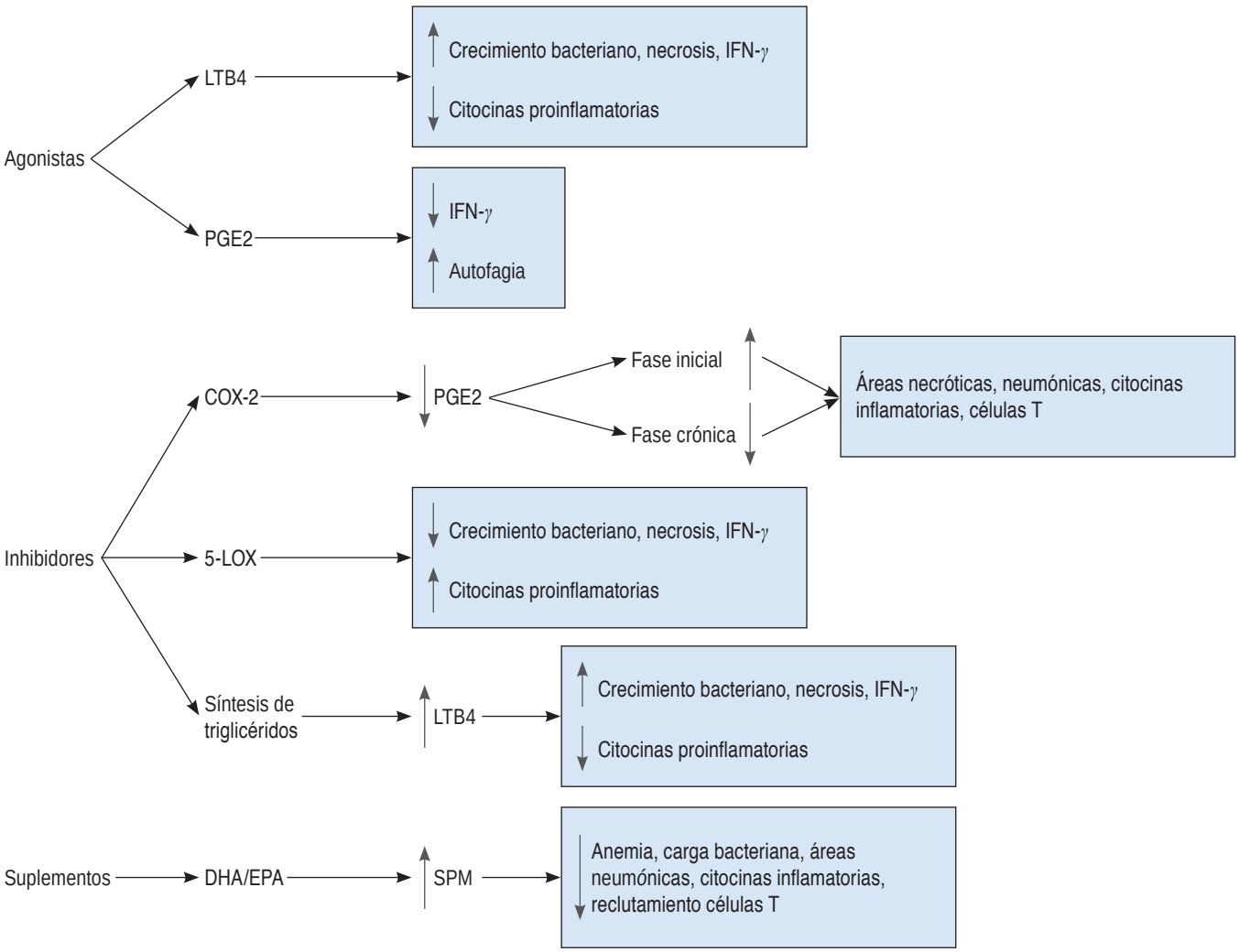

Figura 2: Alcances de las intervenciones sobre las rutas metabólicas de los eicosanoides posinfección con *M. tuberculosis.* Las principales intervenciones terapéuticas reportadas son el uso de agonistas o inhibidores de los componentes de la ruta metabólica de los eicosanoides y la modificación a la dieta con los precursores. Flechas rojas indican disminución y flechas verdes aumento en la producción del metabolito o en la magnitud del fenómeno biológico descrito como consecuencia de la intervención.

5-LOX.[24] El aumento en los niveles de LXA4 está asociado con reducción de necrosis, carga bacilar, citocinas proinflamatorias, permeabilidad vascular, entrada de leucocitos polimorfonucleares (PMN) a los sitios de la inflamación y de la respuesta protectora tipo Th1.[14,15,18]

El efecto de la 5-LOX sobre el AA también provoca un aumento de LTB4. Durante las primeras fases de inflamación, sólo las células mesoteliales y macrófagos son capaces de liberar LTB4 al espacio pleural en respuesta de un estímulo de inflamación inicial. Establecido el proceso inflamatorio, otras células, como los neutrófilos, producen LTB4 amplificando el proceso inflamatorio.[51] LTB4, a su vez, induce necrosis, aumento en la producción de óxido nítrico y quimiotaxis *(Figura 1)*.

Por otro lado, el AA también se metaboliza en tromboxanos y prostaciclinas,[19,52] pero éstos no se han asociado a TB. Otros PUFA de la membrana que se metabolizan durante la inflamación y estrés celular son el DHA y EPA. La conversión de precursores omega-6 y omega-3 en PUFA es controlada por enzimas desaturasas de ácidos grasos (FADS) 1 y 2.[36] Posteriormente, éstos son transformados por la 5-LOX en maresina, protectinas y resolvinas. Aunque han sido reportados durante la TB,[35,53,54] se desconoce la participación de estos eicosanoides en el proceso de la enfermedad, a excepción de resolvina D1 (RvD1) y maresina 1 (Mar1) que contribuyen al control de la infección por *M. tuberculosis in vitro*, mediante el aumento de la proteína bactericida de aumento de permeabilidad (BPI) y regeneración celular.[25]

Alcances de las terapias de intervención de la ruta metabólica de los eicosanoides

Las intervenciones realizadas posinfección han permitido entender los alcances de estas terapias dirigidas al hospedero *(Figura 2)*. Actualmente se han inhibido tres rutas metabólicas involucradas en la síntesis de eicosanoides: COX-2, 5-LOX y la síntesis de triglicéridos. Los inhibidores de COX-2 disminuyen la producción de PGE2 provocando efectos diferentes dependiendo del tiempo en el que son administrados;[43] al inicio de la enfermedad, inducen un aumento de las áreas necróticas, una mayor cantidad de citocinas inflamatorias y de células T;[37] en cambio, la inhibición de COX-2 en etapas crónicas disminuye las lesiones y la severidad de la enfermedad.[36] En general, no se encontraron interferencias con el uso de los antibióticos convencionales.

La inhibición de 5-LOX reduce el crecimiento bacteriano y la necrosis, pero aumenta las citocinas proinflamatorias;[23] se desconoce si este efecto se debe al aumento de LXA4 o a la reducción de LTB4. La síntesis de triglicéridos regula a la alza la 5-LOX, pero la inhibición de éstos reduce la carga bacteriana, posiblemente porque representa disminución de nutrientes.[38,40] Con el uso de suplementos alimenticios DHA/EPA, modelos animales revelan una reducción en anemia, inflamación y la carga bacteriana y aumento de la síntesis de SPM.[54] Se desconoce el impacto que esta intervención tendría en humanos; sin embargo, se sabe que SPM derivados del DHA/EPA, MAR1 y RvD1 en cultivos *in vitro* de células humanas tienen efectos de regeneración celular y disminución de la inflamación.[25] Sin embargo, estudios sobre polimorfismos genéticos reportan una mayor susceptibilidad a la enfermedad en poblaciones con variaciones en genes de 5-LOX,[8] LTA4H[55] o EP2;[56] mientras que en otros no se reportan asociaciones entre esos mismos genes y la gravedad de enfermedad.[57-59]

Aunque los modelos animales ofrecen una variedad de recursos para el estudio de la tuberculosis, algunas limitaciones de los modelos experimentales utilizados actualmente impiden el análisis crítico y la implementación de intervenciones terapéuticas en humanos. Por ejemplo, no todas las cepas de ratón experimentan una respuesta predominantemente inflamatoria, mientras que humanos inmunocompetentes experimentan exacerbación de la inflamación.[35] La variedad de cepas de ratón utilizadas influye en el resultado; en muchos casos fue necesario modificar algún gen que permitiera el estudio de la ruta metabólica de interés.[60] Los ratones C3HeB/FeJ y Sv129 son extremadamente susceptibles a la infección por *M. tuberculosis* y los C57BL/6J y BALB/c son resistentes.[61-63] En ratones, la acción biológica de PGE2 es mediada por cuatro proteínas ligadas a receptores de prostanoides EP1, EP2, EP3 y EP4. Estos receptores también son expresados en macrófagos humanos.[14] No obstante, en macrófagos murinos infectados hay mayor cantidad de EP4 en comparación con EP2, lo que no ocurre en macrófagos humanos.[64]

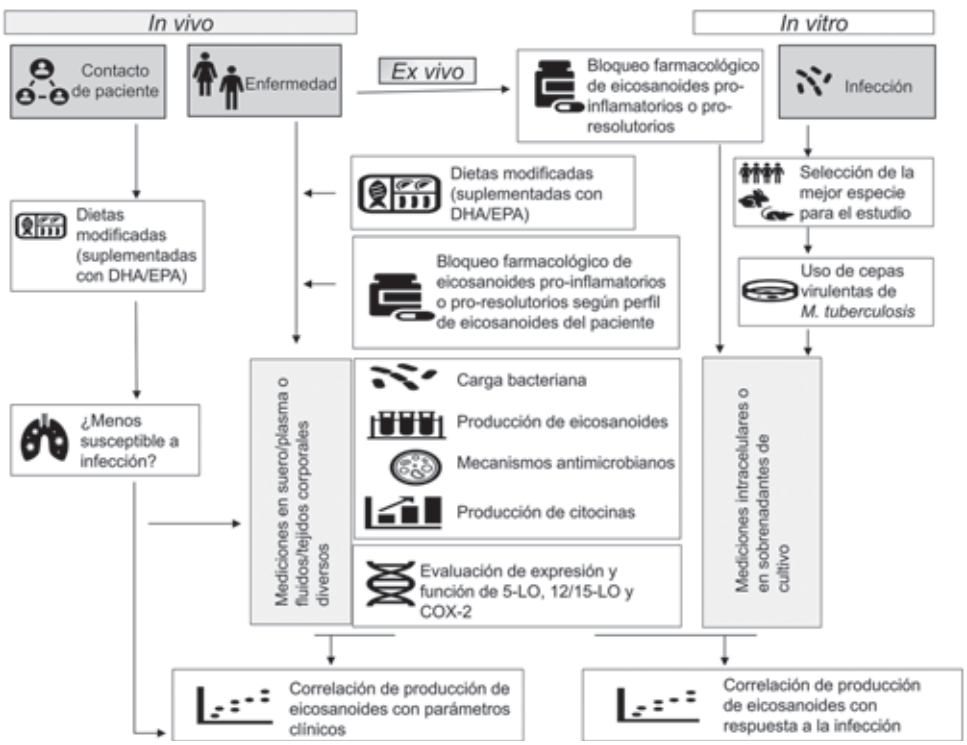

Figura 3:

Optimización experimental para el estudio de eicosanoides y su utilización como blancos terapéuticos. Factores críticos para tomar en cuenta para la búsqueda de terapias dirigidas contra el hospedero con base en la intervención en la ruta metabólica de los eicosanoides.

En humanos, la forma más frecuente es la tuberculosis pulmonar; sin embargo, en investigación se estudia principalmente el plasma y células sanguíneas de donadores, que no reflejan lo que ocurre en el espacio alveolar. Actualmente, distintos tipos de tomografías se han utilizado para el monitoreo de la historia natural de la enfermedad, pero es difícil poder llevar a cabo estudios experimentales en humanos.[65]

Otros modelos animales se han utilizado. Por ejemplo, conejos infectados con *M. tuberculosis* HN878 producen lesiones parecidas a las encontradas en humanos. Los patrones de distribución de AA dentro del granuloma son similares en humanos y conejos,[15] lo que haría del conejo un mejor modelo; sin embargo, en conejos normalmente se utilizan cepas *M. bovis* para el estudio de tuberculosis,[65] los conejos son más caros de mantener y su gran susceptibilidad al estrés demanda un control estricto de los factores ambientales. Además, las distintas respuestas biológicas entre razas y las posturas de las distintas asociaciones de defensa de los animales impiden que se tenga más información.[66]

En cuanto a la suplementación con ω-3 (omega-3), los modelos experimentales son muy diversos y no predicen con el resultado esperado en humanos. Inclusive, las dosis experimentales utilizadas no representan de manera realista el aporte de la dieta en humanos;[67] la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) recomienda una ingesta diaria de 250 mg de EPA + DHA.[68] En los últimos años, la demanda de suplementos ha ido en aumento, pero se desconoce la cantidad necesaria de consumo de cada uno de ellos por separado, ya que cada uno tiene un metabolismo diferente.[69] En México, también se desconoce el consumo promedio de DHA/EPA; sin embargo, a raíz de la pandemia de COVID-19, el consumo de pescado (fuente principal de estos ácidos grasos) se redujo en los hogares ente un 27-43%.[70] Para los animales de laboratorio, las últimas tablas de requerimientos nutricionales del *National Research Council* (NRC) publicado en 1995 no especifican las cantidades de PUFA necesarios en la dieta,[71] pero se sabe que es importante su administración para evitar una deficiencia de ácidos grasos que provoca signos como: dermatitis, hígado graso, baja de peso y problemas reproductivos.[72] Las recomendaciones alimentarias van cambiando conforme a nuevos descubrimientos en el área nutricional.[68,69]

Finalmente, los estudios realizados *ex vivo*/*in vitro* no reflejan completamente la complejidad de la estructura pulmonar ni las interacciones patógeno-hospedero.[73] Los estudios en sangre completa *ex vivo* tienen la ventaja sobre los cultivos *in vitro* de permitir evaluar la integración de los efectos de las terapias antimicobacterianas a través de la respuesta inmune del hospedero[37] y permiten cada vez acercarnos más a conocer los mecanismos moleculares involucrados en la TB.

Requerimientos de los futuros diseños experimentales

Las intervenciones en la ruta metabólica de los eicosanoides ofrecen diferentes blancos terapéuticos para TB que permiten reducir la inflamación pulmonar para preservar la funcionalidad del pulmón sin pérdida de la inmunidad antimicrobiana. Para que futuras investigaciones permitan conocer mejor el mecanismo de acción de los eicosanoides y proponer esquemas terapéuticos efectivos en TB, se requiere optimizar las estrategias experimentales *(Figura 3)*. Ya sea que se trate de investigaciones *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*, será importante el uso de cepas virulentas de TB para entender mejor las interacciones metabólicas huésped-parásito. Además, es necesario priorizar las investigaciones en humanos, *in vitro* y *ex vivo*, tanto pacientes con TB como sus contactos. Para conocer el alcance real de las intervenciones en la ruta de los eicosanoides será necesaria la medición de la carga bacteriana, producción de citocinas y la actividad antimicrobiana celular, así como definir el perfil completo de producción de eicosanoides con miras a medicina personalizada, tomando en cuenta el perfil previo y la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente.

CONCLUSIONES

Debido a que los eicosanoides ofrecen blancos terapéuticos de interés para la TB, es importante optimizar los modelos experimentales y su impacto en la generación de estos blancos. Las dietas con suplementación de DHA/EPA y el bloqueo farmacológico ya sea de eicosanoides proinflamatorios o prorresolutorios podrían ser benéficas tanto para el paciente como el contacto del paciente. Los eicosanoides no sólo tienen funciones en la respuesta inflamatoria, sino que actúan también como mediadores del proceso de patogénesis, por lo que es necesario profundizar la investigación para entender mejor el potencial que tienen los eicosanoides como futuras terapias dirigidas al hospedero.

Agradecimientos

Esmeralda Juárez agradece el apoyo de CONACyT (grant A3-S-35173).

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 2020. Available in: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020
2. Organización Mundial de la Salud. Perfil de tuberculosis: México. OMS; 2019. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22ES%22&iso2=%22MX%22

3. Secretaría de Salud. Tuberculosis. México: Secretaría de Salud; 2016. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tuberculosis
4. Tobin DM. Host-directed therapies for tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(10): a021196. doi: 10.1101/cshperspect.a021196.
5. Hawn TR, Matheson AI, Maley SN, Vandal O. Host-directed therapeutics for tuberculosis: can we harness the host? Microbiol Mol Biol Rev. 2013;77(4):608-627. doi: 10.1128/mmbr.00032-13.
6. Cooper AM, Mayer-Barber KD, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. Mucosal Immunology. 2011;4(3):252-260. doi: 10.1038/mi.2011.13.
7. Martínez MAP, Puertollano MA, Puertollano E. Host immune resistance and dietary lipids. In: Watson RR, Zibadi S, Preedy VR. Dietary components and immune function. New York, NY: Humana Press; 2010. pp. 131-153.
8. Herb F, Thye T, Niemann S, Browne ENL, Chinbuah MA, Gyapong J, *et al*. ALOX5 variants associated with susceptibility to human pulmonary tuberculosis. Hum Mol Genet. 2008;17(7):1052-1060. doi: 10.1093/hmg/ddm378.
9. Esser-von Bieren J. Eicosanoids in tissue repair. Immunol Cell Biol. 2019;97(3):279-288. doi: 10.1111/imcb.12226.
10. 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):1-17. doi: 10.1016/j.mam.2017.08.002.
11. Nore KG, Jorgensen MJ, Dyrhol-Riise AM, Jenum S, Tonby K. Elevated levels of anti-inflammatory eicosanoids and monocyte heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease. Front Immunol. 2020;11:579849. doi: 10.3389/fimmu.2020.579849.
12. Chen M, Divangahi M, Gan H, Shin DSJ, Hong S, Lee DM, *et al*. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE 2 and LXA 4 in the induction of macrophage death. J Exp Med. 2008;205(12):2791-2801. doi: 10.1084/jem.20080767.
13. 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. doi: 10.1172/jci23949.
14. Kaul V, Bhattacharya D, Singh Y, van Kaer L, Peters-Golden M, Bishai WR, *et al*. An important role of prostanoid receptor EP2 in host resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. J Infect Dis. 2012;206(12):1816-1825. doi: 10.1093/infdis/jis609.
15. Marakalala MJ, Raju RM, Sharma K, Zhang YJ, Eugenin EA, Prideaux B, *et al*. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized. Nat Med. 2016;22(5):531-538. doi: 10.1038/nm.4073.
16. Lee JY, Jung YW, Jeong I, Joh JS, Sim SY, Choi B, *et al*. Immune parameters differentiating active from latent tuberculosis infection in humans. Tuberculosis. 2015;95(6):758-763. doi: 10.1016/j.tube.2015.08.003.
17. 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 (Basel). 2021;10(10):1572. doi: 10.3390/antiox10101572.
18. Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Silveira-Mattos PS, Nogueira B, Shi R, Wei W, *et al*. Changes in inflammatory protein and lipid mediator profiles persist after antitubercular treatment of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: A prospective cohort study. Cytokine. 2019;123:154759. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154759.
19. Sorgi CA, Soares EM, Rosada RS, Bitencourt CS, Zoccal KF, Pereira PAT, *et al*. Eicosanoid pathway on host resistance and inflammation during *Mycobacterium tuberculosis* infection is comprised by LTB4 reduction but not PGE2 increment. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020;1866(3):165574. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165574.
20. 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. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2019.106398.
21. Assis PA, Espíndola MS, Paula-Silva FW, Rios WM, Pereira PA, Leao SC, *et al*. *Mycobacterium tuberculosis* expressing phospholipase C subverts PGE2 synthesis and induces necrosis in alveolar macrophages. BMC Microbiol. 2014;14(1):128. doi: 10.1186/1471-2180-14-128.
22. Pedruzzi G, Das PN, Rao KVS, Chatterjee S. Understanding PGE2, LXA4 and LTB4 balance during *Mycobacterium tuberculosis* infection through mathematical model. J Theor Biol. 2016;389:159-170. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.10.025.
23. Divangahi M, Desjardins D, Nunes-Alves C, Remold HG, Behar SM. Eicosanoid pathways regulate adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. Nat Immunol. 2010;11(8):751-758. doi: 10.1038/ni.1904.
24. Liu S, Xie Y, Luo W, Dou Y, Xiong H, Xiao Z, *et al*. PE_PGRS31-S100A9 Interaction Promotes Mycobacterial Survival in Macrophages Through the Regulation of NF-κB-TNF-α Signaling and Arachidonic Acid Metabolism. Front Microbiol. 2020;11:845. Available in: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.00845/full
25. 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(1);74:105694. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105694.
26. Jordao L, Lengeling A, Bordat Y, Boudou F, Gicquel B, Neyrolles O, *et al*. Effects of omega-3 and -6 fatty acids on *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and in mice. Microbes Infect. 2008;10(12-13):1379-1386. doi: 10.1016/j.micinf.2008.08.004.
27. Bonilla DL, Fan YY, Chapkin RS, McMurray DN. Transgenic mice enriched in omega-3 fatty acids are more susceptible to pulmonary tuberculosis: Impaired resistance to tuberculosis in fat-1 mice. J Infect Dis. 2010;201(3):399-408. doi: 10.1086/650344.
28. McFarland CT, Fan YY, Chapkin RS, Weeks BR, McMurray DN. Dietary polyunsaturated fatty acids modulate resistance to *Mycobacterium tuberculosis* in guinea pigs. J Nutr. 2008;138(11):2123-2128. doi: 10.3945/jn.108.093740.
29. Nienaber A, Ozturk M, Dolman RC, Blaauw R, Zandberg L, King S, *et al*. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids promote antibacterial and inflammation-resolving effects in *Mycobacterium tuberculosis*-infected C3HeB/FeJ mice, dependent on fatty acid status. Br J Nutr. 2020;127(3):384-397.
30. 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 Leukot Essent Fatty Acids. 2021;170:102304. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102304.
31. Soh AZ, Chee CBE, Wang YT, Yuan JM, Koh WP. Dietary cholesterol increases the risk whereas pufas reduce the risk of active tuberculosis in Singapore Chinese. J Nutr. 2016;146(5):1093-1100. doi: 10.3945/jn.115.228049.
32. 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.

33. Franco LH, Oliveira e Paula M, Wowk PF, da Fonseca DM, Sérgio CA, Fedatto PF, *et al*. Leukotrienes are not essential for the efficacy of a heterologous vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* infection. Braz J Med Biol Res. 2010;43(7):645-650. doi: 10.1590/s0100-879x2010007500053.
34. Peres-Buzalaf C, de Paula L, Frantz FG, Soares EM, Medeiros AI, Peters-Golden M, *et al*. Control of experimental pulmonary tuberculosis depends more on immunostimulatory leukotrienes than on the absence of immunosuppressive prostaglandins. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2011;85(2):75-81. doi: 10.1016/j.plefa.2011.04.024.
35. Kroesen VM, Rodríguez-Martínez P, García E, Rosales Y, Díaz J, Martín-Céspedes M, *et al*. A beneficial effect of low-dose aspirin in a murine model of active tuberculosis. Front Immunol. 2018;9(1):798. doi: 10.3389/fimmu.2018.00798.
36. Mayer-Barber KD, Andrade BB, Oland SD, Amaral EP, Barber DL, Gonzales J, *et al*. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. Nature. 2014;511(7507):99-103. doi: 10.1038/nature13489.
37. Pellegrini JM, Tateosian NL, Morelli MP, Rollandelli A, Amiano NO, Palmero D, *et al*. Immunosuppressive role of PGE2 during human tuberculosis. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.08.04.236257
38. Xiong W, Wen Q, Du X, Wang J, He W, Wang R, *et al*. Novel function of cyclooxygenase-2: suppressing mycobacteria by promoting autophagy via the protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway. J Infect Dis. 2018;217(8):1267-1279. doi: 10.1093/infdis/jiy033.
39. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. Nat Rev Immunol. 2015;15(8):511-523. doi: 10.1038/nri3859.
40. Saka HA, Valdivia R. Emerging roles for lipid droplets in immunity and host-pathogen interactions. Annu Rev Cell Dev Biol. 2012;28(1):411-437. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-153958.
41. Nienaber A, Baumgartner J, Dolman RC, Ozturk M, Zandberg L, Hayford FEA, *et al*. Omega-3 fatty acid and iron supplementation alone, but not in combination, lower inflammation and anemia of infection in mycobacterium tuberculosis-infected mice. Nutrients. 2020 Sep 1;12(9):1-22.
42. Hayford FEA, Ozturk M, Dolman RC, Blaauw R, Nienaber A, Loots DT, *et al*. Longer-term Omega-3 LCPUFA more effective adjunct therapy for tuberculosis than ibuprofen in a C3HeB/FeJ tuberculosis mouse model. Front Immunol. 2021;12:659943. doi: 10.3389/fimmu.2021.659943.
43. Rangel Moreno J, Estrada García I, De La Luz García Hernández M, Aguilar Leon D, Marquez R, Hernández Pando R. The role of prostaglandin E2 in the immunopathogenesis of experimental pulmonary tuberculosis. Immunology. 2002;106(2):257-266. Available in: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2567.2002.01403.x
44. Dutta NK, Mazumdar K, Dastidar SG, Park JH. Activity of diclofenac used alone and in combination with streptomycin against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(4):336-340. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.04.016.
45. Mortensen R, Clemmensen HS, Woodworth JS, Therkelsen ML, Mustafa T, Tonby K, *et al*. Cyclooxygenase inhibitors impair CD4 T cell immunity and exacerbate *Mycobacterium tuberculosis* infection in aerosol-challenged mice. Commun Biol. 2019;2(1):288. doi: 10.1038/s42003-019-0530-3.
46. Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y. Aspirin antagonism in isoniazid treatment of tuberculosis in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(2):794-795. doi: 10.1128/aac.01145-06.
47. Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y. Aspirin and ibuprofen enhance pyrazinamide treatment of murine tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2006;59(2):313-316. Available in: https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl486
48. Naftalin CM, Verma R, Gurumurthy M, Hee KH, Lu Q, Yeo BCM, *et al*. Adjunctive use of celecoxib with anti-tuberculosis drugs: evaluation in a whole-blood bactericidal activity model. Sci Rep. 2018;8(1):13491. doi: 10.1038/s41598-018-31590-4.
49. Garg A, Barnes PF, Roy S, Quiroga MF, Wu S, García VE, *et al*. Mannose-capped lipoarabinomannan- and prostaglandin E2-dependent expansion of regulatory T cells in human *Mycobacterium tuberculosis* infection. Eur J Immunol. 2008;38(2):459-469. doi: 10.1002/eji.200737268.
50. Pellegrini JM, Martin C, Morelli MP, Schander JA, Tateosian NL, Amiano NO, *et al*. PGE2 displays immunosuppressive effects during human active tuberculosis. Sci Rep. 2021;11(1):13559. Available in: http://www.nature.com/articles/s41598-021-92667-1
51. Pace E, Pace E, Profita M, Melis M, Bonanno A, Paterno A, *et al*. LTB 4 is present in exudative pleural effusions and contributes actively to neutrophil recruitment in the inflamed pleural space. Clin Exp Immunol. 2004;135(3):519-527. doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02387.x.
52. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. Clin Immunol. 2006;119(3):229-240. Available in: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16540375/
53. Laval T, Pedró-Cos L, Malaga W, Guenin-Macé L, Pawlik A, Mayau V, *et al*. *De novo* synthesized polyunsaturated fatty acids operate as both host immunomodulators and nutrients for *Mycobacterium tuberculosis*. Elife. 2021;10:e71946. doi: 10.7554/eLife.71946.
54. Hernández-Pando R, Orozco-Esteves H, Maldonado HA, Aguilar-León D, Vilchis-Landeros MM, Mata-Espinosa DA, *et al*. A combination of a transforming growth factor-β antagonist and an inhibitor of cyclooxygenase is an effective treatment for murine pulmonary tuberculosis. Clin Exp Immunol. 2006;144(2):264-272. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03049.x.
55. Tobin DM, Vary JC, Ray JP, Walsh GS, Dunstan SJ, Bang ND, *et al*. The lta4h locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. Cell. 2010;140(5):717-730. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.013.
56. Liang L, Zhang Q, Luo LL, Yue J, Zhao YL, Han M, *et al*. Polymorphisms in the prostaglandin receptor EP2 gene confers susceptibility to tuberculosis. Infect Genet Evol. 2016;46:23-27. doi: 10.1016/j.meegid.2016.10.016.
57. Rito T, Ferreira J, Cavadas B, Soares P, Oliveira O, Richards MB, *et al*. Association of leukotriene A4 hydrolase with tuberculosis susceptibility using genomic data in Portugal. Microorganisms. 2019;7(12):650. doi: 10.3390/microorganisms7120650.
58. Narendran G, Kavitha D, Karunaianantham R, Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Reddy SD, *et al*. Role of LTA4H polymorphism in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome occurrence and clinical severity in patients infected with HIV. PLoS One. 2016;11(9):e0163298. doi: 10.1371/journal.pone.0163298.
59. Curtis J, Kopanitsa L, Stebbings E, Speirs A, Ignatyeva O, Balabanova Y, *et al*. Association analysis of the LTA4H gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis in 9115 subjects. Tuberculosis (Edinb). 2011;91(1):22-25. doi: 10.1016/j.tube.2010.11.001.
60. MGI-Mouse Genome Informatics. The international database resource for the laboratory mouse [Internet]. [Cited 2021 nov 27]. Available in: http://www.informatics.jax.org/

61. Marquis JF, LaCourse R, Ryan L, North RJ, Gros P. Genetic and functional characterization of the mouse Trl3 locus in defense against tuberculosis. J Immunol. 2009;182(6):3757-3767. Available in: https://www.jimmunol.org/content/182/6/3757
62. Wu Y, Liu F, Zhang Y, Wang Y, Guo Z, Zhang Y. Characterization of promoter of the tuberculosis-resistant gene intracellular pathogen resistance 1. Immunol Res. 2016;64(1):143-154. doi: 10.1007/s12026-015-8732-3.
63. Chackerian A, Behar S. Susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*: lessons from inbred strains of mice. Tuberculosis (Edinb). 2003;83:279-285. doi: 10.1016/s1472-9792(03)00017-9.
64. Nishimura T, Zhao X, Gan H, Koyasu S, Remold HG. The prostaglandin E2 receptor EP4 is integral to a positive feedback loop for prostaglandin E2 production in human macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*. FASEB J. 2013;27(9):3827-3836. doi: 10.1096/fj.13-228858.
65. Guinn KM, Rubin EJ. Tuberculosis: just the FAQs. American Society for Microbiology. mBio. 2017;8(6):e01910-e01917. doi: 10.1128/mbio.01910-17.
66. Clark S, Hall Y, Williams A. Animal models of tuberculosis: guinea pigs. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;5(5):a018572. doi: 10.1101/cshperspect.a018572.
67. Dawa S, Menon D, Arumugam P, Kumar Bhaskar A, Mondal M, Rao V, *et al*. Inhibition of granuloma triglyceride synthesis imparts control of *Mycobacterium tuberculosis* through curtailed inflammatory responses. Front Immunol. 2021;12:1-16. doi: 10.1101/2021.05.10.443218.
68. GLOBEFISH. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available in: https://www.fao.org/in-action/globefish/fishery-information/resource-detail/es/c/1052148/
69. Lachmandas E, van den Heuvel CN, Damen MS, Cleophas MC, Netea MG, van Crevel R. Diabetes *mellitus* and increased tuberculosis susceptibility: The role of short-chain fatty acids. J Diabetes Res. 2016;2016:6014631. doi: 10.1155/2016/6014631
70. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, *et al*. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2021.
71. National Research Council (US) Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Nutrient requirements of laboratory animals: Fourth Revised Edition, 1995. Washington (DC): National Academies Press (US); 1995. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK231927/
72. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. J Nutr. 1993;123(11):1939-1951. Available in: https://academic.oup.com/jn/article/123/11/1939/4722783
73. Marín Franco JL, Genoula M, Corral D, Duette G, Ferreyra M, Maio M, *et al*. Host-derived lipids from tuberculous pleurisy impair macrophage microbicidal-associated metabolic activity. Cell Rep. 2020;33(13):108547. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108547.
74. Escobar-Álvarez E, Peláez CA, García LF, Rojas M. Human monocyte differentiation stage affects response to arachidonic acid. Cell Immunol. 2010;264(1):61-70. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.04.012.
75. Vilaplana C, Marzo E, Tapia G, Diaz J, García V, Cardona PJ. Ibuprofen therapy resulted in significantly decreased tissue bacillary loads and increased survival in a new murine experimental model of active tuberculosis. J Infect Dis. 2013;208(2):199-202. doi: 10.1093/infdis/jit152.
76. Knight M, Braverman J, Asfaha K, Gronert K, Stanley S. Lipid droplet formation in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages requires IFN-γ/HIF-1α signaling and supports host defense. PLoS Pathog. 2018;14(1):e1006874. doi: 10.1371/journal.ppat.1006874.
77. Jontvedt Jorgensen M, Jenum S, Tonby K, Mortensen R, Walzl G, du Plessis N, *et al*. Monocytic myeloid-derived suppressor cells reflect tuberculosis severity and are influenced by cyclooxygenase-2 inhibitors. J Leukoc Biol. 2021;110(1):177-186. doi: 10.1002/jlb.4a0720-409rr.
78. Jontvedt Jorgensen M, Nore KG, Aass HCD, Layre E, Nigou J, Mortensen R, *et al*. Plasma LOX-products and monocyte signaling is reduced by adjunctive cyclooxygenase-2 inhibitor in a phase i clinical trial of tuberculosis patients. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:669623. doi: 10.3389/fcimb.2021.669623.
79. Chiang N, Libreros S, Norris PC, de La Rosa X, Serhan CN. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. J Clin Invest. 2019;129(12):5294-5311. Available in: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657786/
80. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. Eur J Pharmacol. 2016;785:144-155. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.001.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Revisión
doi: 10.35366/108498

Efectos fisiopatológicos del cigarro electrónico: un problema de salud pública

Pathophysiological effects on E-cigarettes: a public health issue

Marnix Valdemar Martínez-Larenas,* Ángel Antonio Montañez-Aguirre,* César Antonio González-Valdelamar,* Mariana Fraga-Duarte,* Gabriela Cossío-Rodea,* Juan Carlos Vera-López*

*Universidad La Salle, Ciudad de México, México.

RESUMEN. Hoy en día los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) comienzan a ser muy populares entre la población en general, en específico en los adolescentes; sin embargo, no se conocen totalmente los efectos de estos nuevos dispositivos en la salud de los consumidores, y se desconoce si es una alternativa saludable para reemplazar los cigarrillos de combustión o de tabaco, al igual que su uso como terapia para dejar de fumar. Esta revisión tiene como objetivo clarificar y actualizar los efectos fisiopatológicos de estos nuevos cigarros para que la comunidad médica y científica pueda entenderlos, así como comparar el daño a la salud que generan los sistemas electrónicos de administración de nicotina contra el que genera el cigarrillo de combustión. Se comprobó la hipótesis alterna al observar que las referencias que se ocuparon coincidían en el daño al organismo por el consumo del cigarro electrónico.

Palabras clave: vapeo, tabaco, lesión pulmonar, *e-liquid*, SEAN, EVALI.

ABSTRACT. Nowadays, electronic nicotine administration systems (ENAS) have become very popular among the general population, specifically adolescents, however, the effects of these new devices on the health of consumers are not fully known, nor it is not known if it is a healthy alternative to reusing combustion or tobacco cigarettes as well as if it can be used as a therapy to stop smoking. This review aims to clarify and update the pathophysiological effects of these new cigarettes so that the medical and scientific community can understand them, as well to compare the damage in health generated by ENAS against combustion cigarette. The alternative hypothesis was confirmed by observing that the references that were used coincided in the damage to the organism due to the consumption of electronic cigarettes.

Keywords: vaping, tobacco, lung injury, e-liquid, ENAS, EVALI.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) son instrumentos que se utilizan para aerolizar sustancias sin el uso de un proceso de combustión para luego ser inhaladas.[1,2] Los componentes principales que tiene un SEAN son: una batería recargable de litio, una cámara de vaporización que contiene un atomizador y una bobina de calentamiento y un cartucho en el que se almacena el *e-liquid* del producto.[1,2] Al encenderse el dispositivo los componentes del *e-liquid* son aerolizados para luego ser inhalados por el usuario. Por lo que el término «vapeo» es incorrecto debido a que no se genera ningún tipo de vapor en el dispositivo; no obstante, es el término simplificado que se ha estandarizado para referirse al proceso de combustión de dicho dispositivo. Las sustancias que contiene el componente líquido de los SEAN generan ciertos elementos que pueden ser dañinos para el cuerpo humano y que con su inhalación frecuente podrían traer graves consecuencias en el organismo humano.[1,2]

Actualmente se ha incrementado el uso del cigarrillo electrónico (CE) como una «alternativa saludable» para reemplazar el cigarro tradicional de tabaco (CT) o como otra forma para consumir la nicotina u otras sustancias.[3] Sin embargo, éste es un tema del que se tiene poca información y cuya veracidad no está totalmente probada por la comunidad científica. Asimismo, su uso como reemplazo del CT no ha sido aprobado por la *Food Drug Administration* (FDA) ni por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). De hecho, estas agencias han reportado que el vapeo como alternativa saludable no es recomendable, ya que no se han

Correspondencia:
Marnix Valdemar Martínez-Larenas
Universidad La Salle, Ciudad de México, México.
Correo electrónico: marnix.martinez@lasallistas.org.mx; marnix@prodigy.net.mx

Recibido: 17-XI-2021; aceptado: 07-VI-2022.

Citar como: Martínez-Larenas MV, Montañez-Aguirre ÁA, González-Valdelamar CA, Fraga-Duarte M, Cossío-Rodea G, Vera-López JC. Efectos fisiopatológicos del cigarro electrónico: un problema de salud pública. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 121-130. https://dx.doi.org/10.35366/108498

estudiado suficientemente las afecciones a la salud que puede provocar.[4] En agosto de 2019 se reportaron casos de daño pulmonar agudo asociado a CE y vapeo (EVALI, por sus siglas en inglés) con defunciones asociadas a su uso, siendo que éstos son comercializados como una estrategia segura y saludable para dejar de fumar. De acuerdo con diversos estudios, se ha encontrado que el vapeo usado con el propósito de dejar de fumar CT, sólo lo ha reemplazado y el mal hábito de los fumadores continúa, por lo tanto, no es eficiente como medida para dejar de fumar.[5] A lo largo de estos años se ha observado un incremento notorio de su uso en varios grupos poblacionales, donde se ha visto un aumento de su consumo es en el grupo de menor edad, una población que va de 18 a 24 años.[6]

Adicionalmente, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas de la Ciudad de México y otras sociedades respiratorias, de cardiología y de salud pública a nivel mundial han emitido una alerta importante a la población en general sobre el daño pulmonar en vapeoadores.[7] Tomando en cuenta estas alertas y el aumento en el consumo del CE, se debe investigar el mecanismo fisiopatológico de éste para advertir a los consumidores del posible daño que pueden presentar y mejorar los posibles tratamientos ante dicho daño.[7]

Esta revisión tiene como objetivo encontrar y clarificar los posibles efectos fisiopatológicos de estos nuevos cigarros para que la comunidad médica y científica pueda entenderlos, así como la comparación entre el daño a la salud que genera el CE y el cigarro de tabaco.

EPIDEMIOLOGÍA

El aumento del CE está estrechamente relacionado con la popularidad que este producto ha obtenido a lo largo de los años en la población en general. Fue inventado en China en 2003 e introducido por primera vez al mercado estadounidense en 2007, desde entonces ha experimentado cierto éxito entre fumadores, no fumadores, mujeres embarazadas e incluso jóvenes, aumentando así la demanda de este producto y por ende, su consumo, con un auge de ventas a partir de 2013. Esto claramente incrementó la curiosidad y la necesidad del área científica para evaluar la seguridad de su consumo.[1]

Se ha demostrado que las razones del consumo de CE y el patrón de consumo varían mucho dependiendo de la edad del consumidor. En la última década se ha visto aumentado el consumo de CE entre la población adulta de Estados Unidos en 3.8%; de los cuales 16% eran fumadores de cigarrillo y 22% eran exfumadores de CT.[1] Por otro lado, la población joven ha tenido el mayor aumento de consumo de CE, de la cual 5.3% de todos los consumidores son estudiantes de secundaria y 16% de preparatoria.[1] El consumo de CE en este grupo poblacional está estrechamente relacionado con la curiosidad de los usuarios y los sabores «atractivos» que contienen los *e-liquids*. Esto último es alarmante debido a que la exposición a la nicotina a esas edades puede interferir en el desarrollo cerebral, pudiendo tener repercusiones en su desempeño académico y aumentar la susceptibilidad de adicción a la nicotina u otras drogas.[1]

De acuerdo con el artículo *Epidemiología del cigarrillo electrónico: la llegada de JUUL* de Arroyo-Cózar, 2020,[6] en la Encuesta Nacional de Salud (NHIS) de 2014 a 2018 sobre el «consumo diario» y «uso al menos en una ocasión en el último mes» del CE, se observó que la prevalencia se elevó notoriamente en el grupo poblacional de menor edad, teniendo los consumidores un aproximado de 18 a 24 años. Asimismo, refiere que desde 2014 el producto más consumido por la juventud en Estados Unidos es el CE.

Por otro lado, en referencia al consumo de este producto en Europa se hizo una encuesta en 2017 con casi 28,000 individuos, donde se observó que 84% de ellos era población que «nunca había consumido CE», teniendo este resultado una diferencia con la encuesta de 2015, en la que esta población era de 87%.[6]

En el aviso epidemiológico que emitió el Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) el 25 de septiembre de 2019, advierte una posible asociación entre una enfermedad pulmonar grave y el uso de CE o vapeo y se presenta la situación epidemiológica de Estados Unidos y de México.[7] El 19 de septiembre de 2019 se reportaron 530 casos de lesión pulmonar y siete muertes en 38 estados de Estados Unidos cuya causa específica de las lesiones pulmonares se desconocía, pero sí demostró que todos los casos tenían historial de uso de CE. Entre los 530 casos, 72% eran hombres entre el grupo de edad de 18 y 34 años. De los casos, 16% eran menores de 18 años y 17% eran mayores de 35 años. Estos casos mostraron lo que se le denomina un patrón de neumonitis, los cuales son: neumonía eosinofílica aguda, neumonía lipoidea, daño alveolar difuso y síndrome de dificultad respiratoria aguda, hemorragia alveolar difusa, neumonitis por hipersensibilidad y neumonitis intersticial de células gigantes.[7]

En México los datos que se obtuvieron en el Reporte del Tabaco de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) 2016-2017 revelaron que 5.9% de la población de 12 a 65 años aludió haber probado alguna vez el CE. La prevalencia de consumo del CE en esta misma encuesta se manifestó en 1.1%, es decir, 975,000 mexicanos son consumidores de este producto.[7]

Componentes del cigarrillo electrónico (CE)

El CE es un dispositivo electrónico de administración de nicotina o alguna otra sustancia, la cual puede estar combinada con la nicotina o administrada de forma independiente. El CE genera una mezcla de aerosoles de las sustancias que contenga el *e-liquid* para ser posteriormente

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 121-130

inhalados por el usuario.[1,8] Los diseños que tienen los CE han evolucionado con el pasar de los años creando distintas generaciones de este producto; sin embargo, todos los modelos contienen tres principales componentes: una fuente de poder, una cámara de vaporización y un cartucho.[1,2] La fuente de poder por lo general es una batería de litio recargable *(Figuras 1 y 2)* conectada a la cámara de vaporización donde se encuentra un atomizador que está en contacto con una bobina de calentamiento, la cual obtiene su energía de la batería. El cartucho es el sitio donde se almacena el e-*liquid* y también tiene una comunicación con la cámara de vaporización. Cuando el usuario quiere usar el dispositivo debe oprimir un botón que hace que la batería encienda la bobina de calentamiento (algunos CE contienen una luz led que indica que el dispositivo se encuentra encendido), convirtiendo los componentes del e-*liquid* en aerosoles, los cuales serán inhalados hacia los pulmones por el usuario a través de una boquilla adjunta.[1,2] La industria de este producto ha estado evolucionando cada vez más, hoy en día hay nuevos modelos de CE que permiten hacer el uso de este dispositivo más personalizado a través de un microprocesador, con la capacidad de modificar la resistencia, el voltaje suministrado a la bobina de calentamiento (modificando la temperatura a la que uno quiere que se caliente) y la cantidad de nicotina deseada.[2]

Existen cuatro generaciones de CE en el mercado. Los de primera generación son los denominados dispositivos *ciga like*,[1] este tipo de CE está compuesto principalmente por un cartucho, un atomizador y una batería de bajo voltaje (3.7 V); por lo general para usuarios que apenas van empezando a consumir este tipo de productos, la mayoría de estos CE son desechables.[1] La segunda generación de CE tiene una ligera diferencia con respecto a la primera, ya que éstos son ligeramente más grandes y contienen un tanque recargable para rellenarlo con e-*liquid* con los saborizantes del gusto del usuario; asimismo contiene una batería que permite al usuario ajustar el voltaje entre alto o bajo (3 a 6 V) durante la inhalación del aerosol.[1] Los CE de tercera generación se diferencian sólo por el tamaño de la batería, éstos son más grandes y de mayor voltaje, hasta de 8 voltios.[1] Por último, tenemos la generación más reciente de este producto, la cuarta generación. Éstos tienen una bobina de calentamiento que mantiene una resistencia de menos de 1 Ohm. Además, tienen dispositivos de control de temperatura que proporciona al usuario la capacidad de modificar la temperatura y así poder inhalar grandes cantidades de los componentes aerolizados, lo que lleva también a un mayor consumo de e-*liquid* por inhalación.[1]

Ahora bien, e-*liquid* es un componente que contiene tres principales ingredientes: el solvente (el cual puede ser glicerina vegetal y/o propilenglicol), varios saborizantes y nicotina en varias dosis.[2,9] Las etiquetas de fabricación, por lo regular están incompletas en lo que respecta a todos los componentes que el e-*liquid* contiene; no obstante, se puede detectar una gran variación en los productos químicos en el aerosol resultante de los disolventes y sabores utilizados en la reacción.[2] Estos químicos *(Figura 2)* que se pueden detectar son compuestos de carbonilo como el formaldehído, el acetaldehído, la acetona y la acroleína; compuestos orgánicos volátiles como el benceno y el tolueno; nitrosaminas específicas del tabaco; materia particular (partículas en suspensión); y metales como níquel, cobre, zinc, estaño y plomo.[9] Uno de los grandes desafíos actualmente para poder evaluar los efectos de los CE en la salud, es la alta variabilidad de los componentes químicos que se encuentran en los aerosoles producidos (incluso dentro de muestras del mismo producto se han observado diferencias);[9] esto se debe a la personalización que tienen los CE, que permite ajustar algunos componentes como ya se había mencionado anteriormente.[2] Esto ha generado gran confusión en cuanto a si es más saludable este tipo de cigarrillos que los cigarros tradicionales de tabaco. Se ha informado que las concentraciones de estos productos químicos están por debajo de las que se encuentran en los cigarros convencionales y por debajo de los estándares de seguridad ocupacional, aunque éste no es un hallazgo consistente, por lo que no en todos los estudios se ha hallado dicho resultado.[2]

Además de los dispositivos electrónicos de administración de nicotina también existen CE que se usan para la administración de THC (componente psicoactivo que se encuentra en el *cannabis*), los componentes estructurales

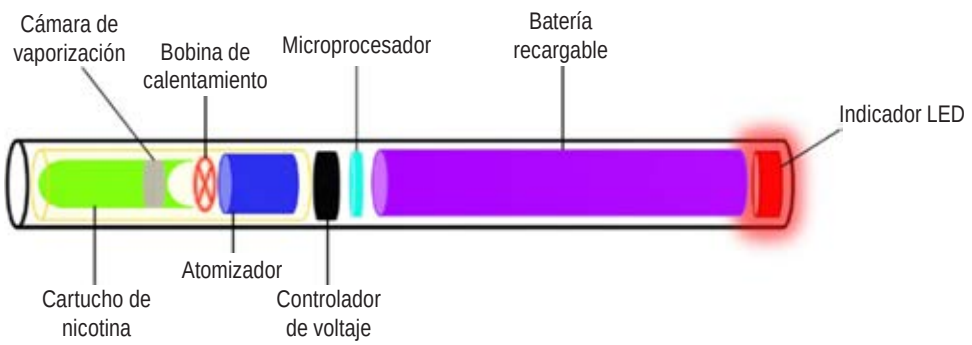

Figura 1:

Constitución y diseño de un cigarro electrónico con microprocesador. Modificado de: Qasim H, *et al*.[1]

Contenido

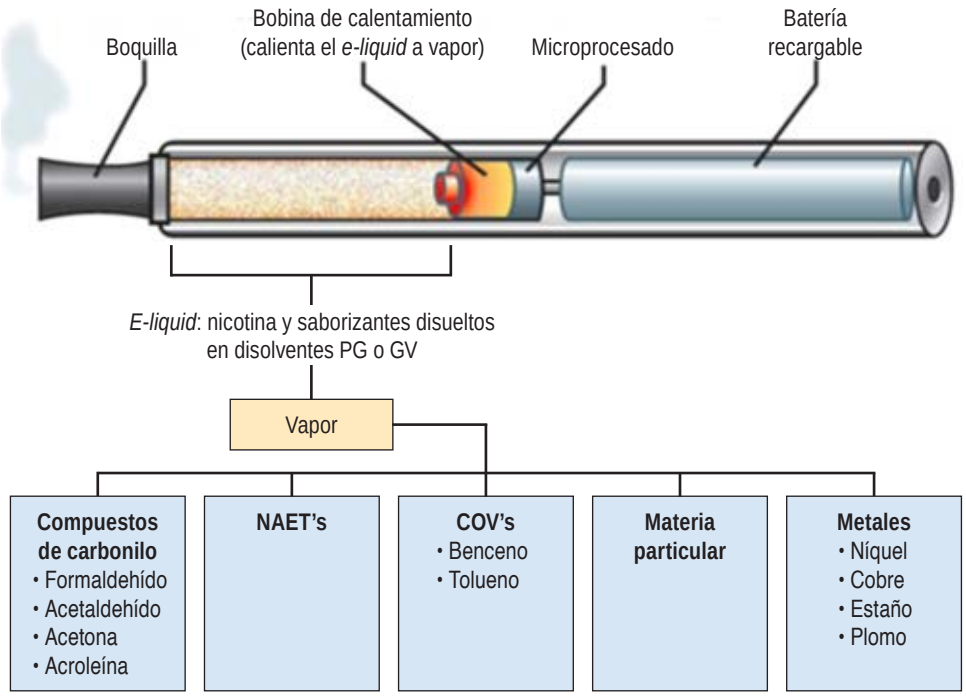

Figura 2:

Constitución y diseño de un cigarro electrónico. El cigarro electrónico está constituido por tres componentes principales: fuente de poder, cámara de vaporización y un cartucho. Al calentar el *e-liquid* sus sustancias son aerolizadas y posteriormente inhaladas por el usuario. Modificado de: Sood AK, Kesic MJ, Hernandez ML. Electronic cigarettes: One size does not fit all. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(6):1973-1982. PG = propilenglicol. GV = glicerina vegetal. NAET's = nitrosaminas específicas del tabaco. COV's = compuestos orgánicos volátiles.

de estos dispositivos son semejantes a los del CE para la administración de nicotina, pero uno de los componentes principales que los diferencia es el acetato de vitamina E que se utiliza como solvente.[10] Este último es uno de los principales componentes implicados en la fisiopatología de la lesión pulmonar asociada a los SEAN.

Efectos adversos y enfermedades atribuidas

Hay que considerar que los efectos del CE dependen de diversos factores. Según la evidencia se proponen: el tipo de dispositivo, contenido del líquido para convertir en aerosol, el comportamiento y experiencia del usuario.[11] Aun así, tanto los efectos a largo plazo,[11] la tasa de efectos adversos (EA) como el impacto a la salud no se conocen bien.[12]

En un estudio transversal llevado a cabo por Pénzes *et al.* en 2018, se encontró que 44.6% de 65 adultos húngaros que son usuarios diarios de CE reportaban EA. Los EA más comunes en usuarios diarios fueron: boca y faringe seca, tos, sensación de quemadura en boca, labios y faringe y dolor de cabeza. En contraste, usuarios que antes consumían refirieron otra variedad de EA, siendo éstos: palpitaciones, problemas para respirar, mareo, disminución del gusto y somnolencia.[12]

EVALI. Se ha reconocido una entidad en la literatura médica asociada al uso de CE, EVALI (por sus siglas en inglés, *e-cigarette or vaping, product use-associated lung injury*), traducida al español se conoce como lesión pulmonar asociada a cigarrillo electrónico o producto de vaporizador.[4,13,14] El CDC estableció la definición de vigilancia epidemiológica de esta lesión como «los casos de pacientes que han utilizado cigarrillo electrónico y productos de vaporizador 90 días antes del inicio de los síntomas, con infiltrados pulmonares en los estudios de imagen y que no se atribuye a ninguna otra entidad (ya sea una infección pulmonar u otro diagnóstico probable)».[4]

Una investigación llevada a cabo en Illinois y Wisconsin reveló que 98 pacientes mostraban una clínica que incluía manifestaciones respiratorias, gastrointestinales y constitutivas. Los síntomas más comunes fueron dificultad para respirar (85%), tos (85%), dolor torácico (52%), náusea (66%), vómito (61%), diarrea (44%), dolor abdominal (44%), fiebre subjetiva (84%). Del mismo modo, se encontró que en 83% de los casos se presentaba leucocitosis (> 11,000 leucocitos/mm^3) con predominio de neutrófilos > 80%.[14] En la radiografía y tomografía de tórax el patrón más encontrado fue infiltrados en vidrio esmerilado con predominio en lóbulos inferiores.[14,15]

En otra revisión se halló que en la anatomía patológica se presentan cambios histológicos inespecíficos con patrones de otras identidades de lesión pulmonar aguda como neumonía fibrinosa, daño alveolar difuso y neumonía organizada. El único hallazgo histopatológico presente en todos los casos fueron macrófagos espumosos y neumocitos vacuolizados.[16]

Infarto de miocardio (IM) y otras enfermedades cardiovasculares. Un estudio transversal en Estados Unidos en 2020 reveló que el uso de CE se asocia con IM, aunque esto dependía del historial del usuario. Del mismo modo, se encontró que los usuarios actuales tienen asociación con

un evento de IM a lo largo de la vida.[17] En el estudio de Pénzes se observó que 46.9% de usuarios actuales refirieron que habían sufrido un IM en comparación con 35.2% de usuarios que ya no lo consumen. Desde otro punto de vista, usuarios exclusivos de CE reportaron más IM que usuarios de cigarro de combustión, siendo 63.1 contra 38.6%.[12] En ratones se ha comprobado que el CE tiene efectos en la hemostasia y aumenta el riesgo de eventos trombogénicos,[18] aun así se necesita realizar más investigación al respecto.

Cáncer de pulmón. Teóricamente el CE tiene efecto oncogénico debido a que varios de sus componentes de los líquidos para vapear contienen carcinógenos comprobados para los humanos, de los cuales resaltan el formaldehído, metales pesados y las nitrosaminas. Aun así, no hay investigación realizada que lo confirme en humanos.[19]

Fisiopatología

Los principales causantes del daño generado por los CE son los materiales que contienen que van desde saborizantes y el tabaco hasta sustancias carcinógenas como la n-nitrosonornicotina y la nitrosamina cetona, sustancias derivadas de la nicotina. También se han encontrado CE que contienen metales pesados en el *e-liquid*, y aunque no todos los CE usen los mismos materiales, su consumo sin medida genera daño pulmonar en el mejor de los casos (EVALI) así como afecciones neurológicas y cardiovasculares en el peor de los casos.[1]

Causas y síntomas de EVALI. Los pacientes con EVALI han presentado una variedad de síntomas que incluyen: dificultad para respirar, fiebre, tos, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, mareos y dolor después del uso de dispositivos de vapeo. Los síntomas generalmente son compatibles con neumonitis química y éstos pueden aparecer y empeorar de forma repentina.

A pesar de que se conoce que la EVALI es causada por el uso de CE o algún otro dispositivo de vapeo que provoca cambios bioquímicos, celulares y moleculares en el epitelio pulmonar dando origen a la aparición de esta enfermedad, se desconoce la etiología exacta.[20] Diversas hipótesis se han generado tratando de explicar la etiología de esta alteración, la más aceptada parece estar relacionada con los materiales que se utilizan en los productos de vapeo, desde los mecanismos de combustión que utilizan hasta los productos químicos que contiene, entre ellos, el que parece tener una mayor relación es el uso de acetato de vitamina E, el cual es un producto químico de textura pegajosa y aceitosa, que se utiliza como componente para la elaboración de CE que contienen THC, que al ser inhalado se adhiere al tejido pulmonar.[20]

En un estudio que analizó el lavado broncoalveolar de pacientes sanos y pacientes con EVALI o probable EVALI, se reportó que 25 pacientes fueron confirmados con EVALI y 26 pacientes con probable EVALI 26.[20] De estos pacientes, al realizarles el lavado broncoalveolar se identificó acetato de vitamina E en el líquido broncoalveolar obtenido en 48 de 51 pacientes, siendo éste 94% de los casos. Al compararlo con el líquido broncoalveolar de los pacientes sanos se reportó que dicho líquido obtenido del grupo de comparación sano no presentaba rastros de acetato de vitamina E.[20]

El papel del acetato de vitamina E en la lesión pulmonar. El acetato de vitamina E posee una estructura que muestra una larga cadena alifática que parece poder penetrar la capa surfactante para alinear la molécula en paralelo con los fosfolípidos de éste.[21] Se han planteado diversas propiedades bioquímicas del acetato de vitamina E que pueden ser las responsables de la aparición de EVALI, las cuales son:

1. Función de inductor de la transición de fase cristalina al gel-líquido: la fosfatidilcolina parece sufrir una transición de gel a una fase líquida cristalina. Esta transición a una fase líquida cristalina permite al surfactante perder la capacidad de mantener la tensión de superficie de los pulmones necesaria para que ocurran los mecanismos de ventilación en el pulmón, siendo esta situación el principal mecanismo de disfunción respiratoria por parte del acetato de vitamina E.
2. Actúa como inductor de neumonía lipoidea exógena: en el sistema biológico el acetato de vitamina E tiene la característica de tener una deposición en gotas de lípidos. Se ha demostrado que una de las características más destacadas de las biopsias pulmonares de pacientes con EVALI es la observación de macrófagos cargados de lípidos intraalveolares, los cuales pueden ser evidencia de la acumulación de acetato de vitamina E.
3. Es modulador de la vía DGK-PKC: el acetato de vitamina E puede antagonizar la actividad catalítica de PKCα K, ya que hay estudios que indican que la sustancia es capaz de competir con DAG por su sitio de unión en PKCα.[22] Por esta razón, el acetato de vitamina E podría desempeñar un papel antiinflamatorio análogo en el sistema pulmonar, interfiriendo con la respuesta inflamatoria normal del pulmón ante compuestos irritantes como el polvo o incluso componentes presentes en el mismo CE.[22]
4. Se puede comportar como agonista de PXR: cuando se administra al sistema biológico, la vitamina E se transforma en una gran cantidad de metabolitos bioactivos, entre ellos destacan los agonistas PXR (agonistas de receptor X de pregnano), los cuales funcionan como un factor de transcripción de genes de monooxigenasa del citocromo P450. Si el acetato de vitamina E se comporta como un agonista de PXR, un activador transcripcional de los genes del citocromo P450 podría contribuir a la patogénesis de EVALI donde hay un gran aumento de la actividad del citocromo P450.

Estas propiedades bioquímicas del acetato de vitamina E pueden explicar la participación de este compuesto en la fisiopatogenia del EVALI. Es de suma importancia pensar en el acetato de vitamina E como el principal compuesto responsable de la fisiopatogenia de EVALI por la fuerte relación que existe entre la presencia de este compuesto en el líquido broncoalveolar con la presencia de EVALI, que es de 94%.[20]

El acetato de vitamina E a pesar de ser el componente químico que tiene una mayor relación con el daño pulmonar, no está presente en todos los CE, por lo que la fisiopatología pulmonar en estos casos se asocia más a los otros productos químicos que contiene el CE, entre ellos, los principales son los saborizantes y los procesos para generar el vapor que se inhala, ya que éstos pueden contribuir con la acumulación de metales pesados derivados de dicho proceso. Un ejemplo del aporte de los productos químicos (además del acetato de vitamina E) son los saborizantes, pues[23] varios sabores en el extracto de vapor de los CE demostraron ser citotóxicos para el epitelio de las vías respiratorias causando alteración en la conformación de éstas y, por ende, problemas en el intercambio gaseoso. Se reportó que existen variaciones entre las diferentes marcas.[23] Además, la exposición al vapor del CE induce estrés oxidativo en el epitelio respiratorio, la nicotina y los saborizantes contenidos en la mayoría en el líquido de los cartuchos del CE tienen un efecto sinérgico en la inducción de genes de estrés oxidativo,[24] por lo que estos productos, que también están presentes, pueden contribuir en la fisiopatología del daño pulmonar ocasionada por el CE.

Impacto de los vaporizadores en el sistema cardiovascular. El impacto que van a tener los vaporizadores en el sistema cardiovascular es directamente proporcional a diversos factores, tanto del vaporizador como del líquido que contienen.[1] Se ha demostrado que los vaporizadores que manejan mayores voltajes van a producir una mayor concentración de aerosoles de los elementos que contiene el *e-liquid* al momento de vaporizarse.[25] Otro factor para evaluar es el porcentaje de cada sustancia que se tiene entre cada líquido así como de los materiales de los que está hecho, como es el caso de los saborizantes, la glicerina o el propilenglicol y la nicotina.[1] Es importante recalcar que el CE, a diferencia del cigarro convencional, no genera una combustión total de los materiales que contiene, esto es de suma relevancia debido a que fue la principal ventaja o característica con la que se vendían estos productos en un inicio.[1] Sin embargo, se ha comprobado que el aerosol que puede llegar a generarse puede ser igual o más dañino para el cuerpo y sobre todo para el aparato cardiovascular que si se fumara un cigarro convencional.

Por parte de la *American Heart Association,*[1] se menciona que a pesar de que las concentraciones de diversos materiales tóxicos son menores que las del cigarro convencional, aun así pueden llegar a causar un daño importante en el aparato cardiovascular. Esto puede variar según los estudios que se tomen en cuenta, ya que los resultados cambian según la gran variedad de vaporizadores, la concentración de nicotina, las técnicas de vapeo y las experiencias de cada usuario, por lo que para entender el daño que generan los CE debemos conocer el daño que ocasiona individualmente cada elemento que contiene el líquido.[1]

Nicotina. La nicotina es probablemente uno de los mayores componentes de la solución que contienen los CE y todos los productos usados para fumar en general. En este mismo artículo se reporta que muchas veces las compañías que fabrican estas soluciones al momento de etiquetarlas, no lo hacen de la manera correcta, pues algunas marcas especifican que sus productos no contienen nicotina, pero al momento de examinarlos pueden llegar a encontrarse en pequeñas cantidades.[1] Es importante mencionar que la nicotina es una sustancia psicoactiva, la cual tiene una alta afinidad a los receptores colinérgicos nicotínicos teniendo una acción activadora al inicio y posteriormente bloqueadora. La acción a nivel cerebral en general es de una estimulación central gracias al incremento en la liberación de varios neurotransmisores que origina, empero, también causan un aumento en la concentración de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a nivel plasmático, activando la médula adrenal y liberando noradrenalina y adrenalina que ocasionan los efectos cardiovasculares de la nicotina.

Los vaporizadores de primera generación han reportado un bajo aporte de niveles de nicotina al cuerpo humano en comparación con los dispositivos de última generación, en los que se han reportado mayores concentraciones. Esto se debe a que en los nuevos CE se puede alterar tanto el voltaje como la temperatura para que se genere mayor o menor aerosol. Una de las características que destaca en los dispositivos JUUL con respecto a los demás, son sus altas concentraciones de nicotina. Qasim *et al.* explican los riesgos que tiene la nicotina en el cuerpo humano cuando es suministrada por un cigarro convencional, aunque no hay muchos estudios que expliquen el daño de los CE directamente en el sistema cardiovascular, sólo uno en el que se llegó a la conclusión de que después de cinco minutos del uso de diferentes tipos de CE, tanto el ritmo cardíaco como la concentración de nicotina en plasma se ven aumentados, mientras que hay otras investigaciones que demuestran lo contrario.[1] Por otro lado, también se habla de la gente que no fuma, pero que es expuesta al aerosol generado y existe evidencia de que es una fuente de exposición importante a la nicotina.[25] Por lo que el vapeo pasivo se ha vuelto también un tema de relevancia debido a que se han documentado concentraciones mayores al límite permitido de formaldehído en ambientes donde se permite el vapeo originando un ambiente dañino para quienes no lo consumen.

Compuestos de carbonilo. Otro componente importante de los CE son los compuestos carbonilos que son el resultado de la degradación de propilenglicol y glicerol que se usan como solventes de los líquidos de vaporizadores.[25] Éstos resultan ser muy dañinos y es de importancia saber que estos compuestos se encuentran en mayor cantidad en los CE que en los cigarros convencionales. Pueden alterar el ritmo cardíaco aumentándolo mediante el sistema nervioso simpático, también elevan la presión arterial así como la contractilidad muscular. También se ha visto una asociación con el estrés oxidativo cardíaco y daño celular en este órgano. Otro de los resultados demostró un aumento del número de plaquetas circundantes, lo que es importante tomar en cuenta en casos de trombosis.[25]

La acroleína es otro carbonilo que genera demasiada toxicidad, aumenta la presión sistólica y la diastólica así como la presión arterial sistémica. Un desbalance de este carbonilo puede generar mayor riesgo de arritmia en ratas.[25] Esto debido a la formación de un aducto de la proteína acroleína, la inducción del estrés oxidativo y desregulación de citocinas proinflamatorias así como la inhibición de la señalización cardioprotectora.[1] Por último, puede llegar a generar lesión vascular al perjudicar la capacidad de reparación vascular, el riesgo de trombosis y aterosclerosis debido a la disfunción endotelial, dislipidemia y activación plaquetaria.[1]

Benowitz llegó a la conclusión de que los riesgos cardiovasculares que pueden llegar a producir los CE son más propensos a generarse en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.[25] Para considerar a un CE como factor de riesgo de generar problemas cardiovasculares, deben evaluarse principalmente la toxicidad de cada elemento, los niveles de exposición hacia ellos, mecanismos y sobre todo más estudios acerca del tema (no existe evidencia empírica de que los CE sean una causa en enfermedad cardiovascular y que se cuentan más como factor de riesgo al igual que el cigarro, sólo que con menor riesgo de llegar a dichas complicaciones).[25]

Impacto de los cigarrillos electrónicos en el sistema nervioso. El efecto de los vaporizadores en el sistema nervioso ha sido al igual que en el aparato cardiovascular, un tema del que no existe mucha investigación y muy pocos artículos hablan de los vaporizadores. Un artículo publicado por Ruszkiewicz explica los efectos del *e-liquid* tanto en estado gaseoso como en estado líquido.[26] El primer artículo revisado por Nguyen *et al.* consistió en exponer a ratas embarazadas preparto y posparto al aerosol generado por el vaporizador, donde se encontró un déficit en la memoria a corto plazo de las crías así como menos ansiedad e hiperactividad.[26,27] Esto debido a los efectos de la nicotina en el sistema nervioso, mientras que la reducción en la ansiedad se vio en grupos expuestos tanto a aerosoles con nicotina como a los que no la contenían. Otro cambio muy importante es que la exposición a aerosoles sin nicotina es que propician la metilación de genes y afectan las acetiltransferasas de las histonas provocando cambios en genes relacionados con la actividad neurológica.[26]

La neurotoxicidad de la nicotina en el ámbito prenatal genera un desbalance en la transmisión colinérgica, lo que resulta en cambios conductuales de importancia así como muerte perinatal.[26] Por otro lado, los solventes como el glicerol y la glicerina no muestran un riesgo en el sistema nervioso a menos que sea inducida una sobredosis de importancia, de la cual sólo se han demostrado daños al sistema nervioso periférico.[26]

Comparativa tabaco versus vapeo

El vapeo (consumo de cigarrillos electrónicos) es una práctica que se ha hecho muy común entre los adolescentes y adultos, razón por la que es necesario saber las implicaciones en la salud y compararla con los cigarros tradicionales. En este apartado se revisarán los componentes en común y diferenciadores de los CE contra los cigarrillos de tabaco (CT) así como sus afecciones en los pulmones.

Como se mencionó previamente, los CE consisten en las siguientes partes: una batería de litio, una cámara de vaporización (atomizador y bobina de calentamiento y un cartucho rellenable para líquido).[28] Es importante recordar que el *e-liquid* está constituido por propilenglicol, glicerol vegetal, nicotina, entre otras sustancias. El CT está formado principalmente por una columna de tabaco, un filtro y un papel con adhesivo que los cubre.

Sobre el distinto daño pulmonar causado por ambos productos, se ha tenido como resultado en estudios en murinos de la estirpe C57BL/6 que las sustancias que conforman el *e-liquid* son las responsables de los efectos tóxicos vistos en los fibroblastos pulmonares. También se observó que la exposición directa de las células epiteliales de los bronquios primarios al vapor del CE, que contienen glicerol/propileno glicol indujo estrés oxidativo, aunque con menor intensidad que el inducido por el CT.

En cuanto al *e-liquid* que contiene nicotina, se encontró que al añadir esta sustancia los efectos que ya se tienen se agravaban. Cuando el *e-liquid* contiene tanto nicotina como saborizante en una exposición durante tres días al vapor del CE, se incrementaron las interleucinas IL-6 y IL-1β en comparación con las soluciones sin saborizante.

Tanto en el vapor del CE con saborizante y sin nicotina como en el CT se encontraron elevaciones en la respuesta de metacolina, que es un broncoconstrictor parasimpático que sirve como marcador para determinar la hiperreactividad bronquial. También en el estudio de Glynos *et al.*[28] se compararon las mediciones de producción de mucina, y se demostró que tras una exposición de tres días hubo incremento en los niveles de Muc5ac en las vías respirato-

rias tanto con el vapor de CE como con el CT. Este estudio destaca que la resistencia, elasticidad y la distensibilidad pulmonar sólo se vieron afectadas por el vapor del CE. De esta manera, el vapor de CE provoca inflamación pulmonar, cambios en la mecánica y fisiología respiratoria, y al añadir saborizantes estos efectos se agravan.

Repercusión social

La invención del CE surge en 1963, pero es patentado en 2003 por un farmacéutico chino. La popularidad del CE comenzó a nivel mundial en los años 2009 y 2010, principalmente al ser promovido como un producto novedoso y como una alternativa útil y agradable para quienes tenían deseos de disminuir su consumo de tabaco. Las compañías promocionan estos productos como una alternativa para que el usuario consumidor de tabaco pudiera dejar su adicción. A su vez, esto comenzó a llamar la atención de personas jóvenes que tenían la inquietud de comenzar a fumar, pero el miedo al tabaco y a la nicotina los detenía.[29] No obstante, esto no ha sido motivo suficiente para permitir la venta libre de estos productos en muchos países. Debido a varios estudios realizados, más el hecho de que siga siendo un producto relacionado con el tabaco, algunos países decidieron prohibir su venta como Estados Unidos, Canadá y Australia. Otro hecho importante es que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un principio, si bien fue la primera en hacer referencia al uso de estos productos, no declaró si existían efectos nocivos, lo que dio una ventana de oportunidad a las compañías para vender libremente.[30] La popularidad de estos productos también se debe a que los hacen atractivos al agregar saborizantes artificiales (*e-liquids*) y a sus diseños llamativos y divertidos. Se ha visto que el tener un mejor olor, dependiendo del saborizante, que el olor a tabaco ha sido un factor importante para las personas al momento de decidir probar el CE o cambiar el tabaco.

Las personas más interesadas en la adquisición y consumo de los CE son menores de edad, adolescentes y personas que buscan dejar de fumar. Se han realizado varios estudios para recabar información acerca del consumo a temprana edad y su relación con el comienzo de la adicción al tabaco. Uno de ellos reveló que adolescentes que estaban en secundaria o principios de preparatoria que ya habían consumido CE tenían hasta siete veces más probabilidad de empezar a consumir CT, esto se comprobó al entrevistarlos medio año después.[31] En contraste, los estudiantes que ya habían probado CT no mostraron interés en empezar a consumir CE. Este estudio al igual que otros similares sugieren que sí hay relación entre comenzar a consumir CE a temprana edad con el hábito de fumar.[32] En cuanto a si realmente ayuda a dejar el hábito de fumar, la FDA hoy en día no ha aceptado al CE como un elemento de ayuda para las personas que desean dejar el hábito, pues no cumple con los requisitos necesarios que estipula la organización. Además, aún no hay suficientes investigaciones que hablen sobre la seguridad de estos productos como herramienta. Un estudio en Europa demostró que el uso de CE no es beneficioso para dejar de fumar; en el estudio se entrevistaron a más de 800 personas quienes tenían interés por dejar de fumar y que actualmente utilizan el CE como alternativa. De éstas, solamente 9% (72 personas) reportaron haber dejado de fumar al preguntarles un año después.[30]

Por su parte, el manejo de los CE en México ha pasado por varios cambios. En un principio, el gobierno a través de la Ley General para el Control del Tabaco, en su artículo 16 prohibió la venta de CE: «comerciar, vender, distribuir, exhibir, promocionar o producir cualquier objeto que no sea un producto del tabaco, que contenga alguno de los elementos de la marca o cualquier tipo de diseño o señal auditiva que lo identifique con productos del tabaco».[33] Esta Ley fue elaborada en el año 2008, teniendo su última modificación dos años después, pero que sigue vigente. Por su parte, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en su momento apoyó estas declaraciones expresando que estos productos «no cuentan con un registro sanitario». Lo anterior se pone en duda porque el 19 de octubre del presente año la Suprema Corte declaró inconstitucional la prohibición de la que se había hablado apenas unos días antes sobre la comercialización de los CE y otros productos relacionados. La proclamación fue directamente hacia el artículo 16 mencionado anteriormente.[34,35] Si bien declarar como inconstitucional algo no significa que sea ley, pero sí abre las posibilidades para que en un futuro pueda haber cambios en la ley.

Los hechos indican que debido a la primicia de que la mayor parte de la población considera que los CE son menos dañinos que los cigarros convencionales, los CE siguen consumiéndose. Hoy en día, en muchos países donde está prohibida su venta, estos productos están fácilmente a la disponibilidad del público en general, el único requisito es que la persona tenga posibilidades de pagar el producto antes que demostrar que es una persona mayor de edad.

DISCUSIÓN

El impacto que estos productos han tenido a nivel cultural desde su aparición y popularidad hace poco más de 10 años hasta hoy en día, todavía se observa en una mayor tendencia en adolescentes y adultos jóvenes. Su popularidad radica en varios aspectos que dependen del grupo de edad principalmente, ya que las personas deciden probar el CE o cambiar el CT, ya sea por la popularidad o porque se vende como una alternativa para dejar de fumar, lo cual, gracias a diversos estudios y a la propia FDA, se ha demostrado que no es el caso.

El propósito de esta revisión es orientar al lector a conocer más acerca del funcionamiento del CE así como sus posibles repercusiones con el objetivo de proporcionar el conocimiento necesario y tomar una decisión de seguir o no utilizando el CE. Debido a que el CE es un producto reciente, aún no se han establecido en su totalidad los mecanismos fisiopatológicos, empero se conoce que el impacto en la homeostasis de los consumidores de CE puede ser muy variado según el historial y hábitos del usuario así como de la composición del CE.[11] Es importante realizar más investigaciones con respecto a la fisiopatología para entender y prevenir las patologías que el CE puede generar en un futuro con su uso crónico, pues esto puede estar desencadenando un problema de salud pública especialmente en los jóvenes.[29]

Debido a las manifestaciones atribuidas que incluyen enfermedades que atentan contra la vida, tal como las enfermedades cardiovasculares, EVALI y cáncer de pulmón,[1,17,19,20] las investigaciones ayudarán a establecer ciertos controles de calidad en los productos químicos utilizados para su fabricación, buscando evitar la aparición de estas patologías así como identificar cuáles son los materiales que tienden a afectar más al organismo y que son comunes en la mayoría de los CE.

CONCLUSIÓN

La evidencia señala que el consumo de CE puede producir desde efectos adversos hasta consecuencias graves a la salud como daño pulmonar, cardiovascular e incluso neurológico.[11,12] A pesar de que la fisiopatología de estas alteraciones no se conoce en su totalidad, ésta se asocia sobre todo a los componentes químicos que constituyen el CE.[1] Cabe mencionar que el daño que puede ocasionar el CE es multifactorial e incluye los factores: tipo de dispositivo, contenido del líquido para convertir en aerosol, el comportamiento y experiencia del usuario. Se pueden realizar incluso combinaciones en el CE con nicotina, TCH y otros productos químicos. Debido a la alta variabilidad que ofrece la personalización en el uso del producto, no se puede establecer un daño determinado por el CE.[11]

Actualmente sigue habiendo mucha controversia e incertidumbre en cuanto a los efectos nocivos del CE. La premisa que manejan las industrias del CE en cuanto a que este producto es menos dañino en comparación con el CT o que es una alternativa saludable, no son correctas o no son del todo ciertas.[33]

Es importante continuar haciendo investigaciones, en especial estudios comparativos entre el CT y el CE en más especies para poder determinar con más especificidad las diferencias en el daño al pulmón que provoca el consumo de CE contra fumar CT. De igual importancia, es urgente normativizar los *e-liquids* debido a que por el auge de su popularidad se han fabricado muchos líquidos de distinta composición en el mercado que es necesario analizar y regularizar.

REFERENCIAS

1. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. J Am Heart Assoc. 2017;6(9):e006353.
2. Hernandez ML, Peden DB. Air pollution: indoor and outdoor. In: Burks AW, Holgate S, O'Hehir R, Bacharier L, Broide D, Hershey G, *et al*. Middleton's allergy: principles and practice. 9th ed. Elsevier; 2020. Available in: https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323544245000319?scrollTo=%23hl0000600
3. Münzel T, Kuntic M, Steven S, Hahad O, Daiber A. Is vapeo better than smoking cigarettes? Eur Heart J. 2020;41(28):2612-2614.
4. CDC. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vapeo, products. Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [Access November 15, 2021]. Available in: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
5. Rehan HS, Maini J, Hungin APS. Vapeo versus smoking: a quest for efficacy and safety of E-cigarette. Curr Drug Saf. 2018;13(2):92-101.
6. Arroyo-Cózar M. Epidemiología del cigarrillo electrónico: la llegada de JUUL. OpenRespirArch. 2020;2(1):9-10.
7. CONAVE. Enfermedad pulmonar grave, posiblemente asociada al uso de cigarrillos electrónicos y/o vapeoo. 2019. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/498137/AE_Vapeoo_25092019.pdf
8. INSP. Cigarros electrónicos: un vapor tóxico. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020 [citado 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.insp.mx/avisos/3408-cigarros-electronicos.html
9. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. Tobacco Control. 2014;23:ii11-ii17.
10. CDC. Cigarrillos electrónicos. ¿Cuál es la conclusión? Centers for Disease Control and Prevention [citado el 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/electronic-cigarettes-infographic-spanish-508.pdf
11. Alvear TG, Santibáñez SL, Ramírez SV, Sepúlveda MR. Cigarrillos electrónicos. ¿Podemos recomendar su uso? Rev Chil Enferm Respir. 2017;33(2):118-130.
12. Pénzes M, Bakacs M, Brys Z, Vitrai J, Tóth G, Berezvai Z, *et al*. Vapeo-related adverse events and perceived health improvements: A cross-sectional survey among daily e-cigarette users. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(16):8301.
13. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of vapeo-associated lung disease. N Engl J Med. 2019;381(15):1486-1487.
14. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, *et al*. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin - final report. N Engl J Med. 2020;382(10):903-916.
15. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the pulmonary toxicity of electronic cigarettes: a review. J Gen Intern Med. 2020;35(7):2130-2135.
16. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, *et al*. Pathology of vapeo-associated lung injury. N Engl J Med. 2019;381(18):1780-1781.
17. Critcher CR, Siegel M. Re-examining the association between e-cigarette use and myocardial infarction: a cautionary tale. Am J Prev Med. 2021;61(4):474-482.

18. Qasim H, Karim ZA, Silva-Espinoza JC, Khasawneh FT, Rivera JO, Ellis CC, *et al*. Short-Term e-cigarette exposure increases the risk of thrombogenesis and enhances platelet function in mice. J Am Heart Assoc. 2018;7(15):e009264.
19. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, *et al*. Vapeo and lung cancer – A review of current data and recommendations. Lung Cancer. 2021;153:11-20.
20. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, *et al*. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. N Engl J Med. 2020;382(8):697-705.
21. Lee H. Vitamin E acetate as linactant in the pathophysiology of EVALI. Med Hypotheses. 2020;144:110182.
22. McCary CA, Yoon Y, Panagabko C, Cho W, Atkinson J, Cook-Mills JM. Vitamin E isoforms directly bind PKCα and differentially regulate activation of PKCα. Biochem J. 2012;441(1):189-198.
23. Leslie LJ, Vasanthi Bathrinarayanan P, Jackson P, Mabiala Ma Muanda JA, Pallett R, Stillman CJP, *et al*. A comparative study of electronic cigarette vapor extracts on airway-related cell lines in vitro. Inhal Toxicol. 2017;29(3):126-136.
24. Moses ES, Wang TW, Jackson GR, Drizik E, Perdomo C, Park SJ, *et al*. Molecular impact of electronic cigarette exposure on airway epithelium. In: C25 Health Effects of Smoking and Biomass Fuel [Internet]. American Thoracic Society; 2015 [Accesses November 15, 2021]. pp. A4026-A4026. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available in: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A4026
25. Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. Nat Rev Cardiol. 2017;14(8):447-456.
26. Ruszkiewicz JA, Zhang Z, Goncalves FM, Tizabi Y, Zelikoff JT, Aschner M. Neurotoxicity of e-cigarettes. Food Chem Toxicol. 2020;138:111245.
27. Nguyen T, Li GE, Chen H, Cranfield CG, McGrath KC, Gorrie CA. Neurological effects in the offspring after switching from tobacco cigarettes to e-cigarettes during pregnancy in a mouse model. Toxicol Sci. 2019;172(1):191-200.
28. Glynos C, Bibli S-I, Katsaounou P, Pavlidou A, Magkou C, Karavana V, *et al*. Comparison of the effects of e-cigarette vapor with cigarette smoke on lung function and inflammation in mice. Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol. 2018;315(5):L662-L672.
29. VAPO.es La historia del e-cigarro y su inventor. Madrid: VAPO [Internet]; 2021 [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: https://vapo.es/historia-del-cigarro-de-vapor.html
30. OPS/OMS. Los cigarrillos electrónicos son perjudiciales para la salud. Organización Panamericana de la Salud [Internet]; 2021 [citado el 24 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/es/noticias/23-5-2020-cigarrillos-electronicos-son-perjudiciales-para-salud
31. Bold KW, Kong G, Camenga DR, Simon P, Cavallo DA, Morean ME, *et al*. Trajectories of e-cigarette and conventional cigarette use among youth. Pediatrics [Internet]. 2018;141(1). Disponible en: https://pediatrics.aappublications.org/content/141/1/e20171832
32. National Institutes of Health. Cigarrillos electrónicos (e-cigs) – DrugFacts [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2020 [citado el 24 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/cigarrillos-electronicos-e-cigs
33. Ley General para el Control del Tabaco [Internet]. Última Reforma DOF 06-01-2010. 2008 [citado 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ley_general_tabaco.pdf
34. Monroy J. SCJN declara inconstitucional la prohibición de comercializar cigarros electrónicos o vapeoadores [Internet]. El Economista. 2021 [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.eleconomista.com.mx/politica/SCJN-declara-inconstitucional-la-prohibicion-de-comercializar-cigarros-electronicos-o-vapeoadores-20211019-0094.html
35. Coronel MR. ¿Prohibir o regular cigarros electrónicos y "vapeos" en México? Decisión importante de salud pública [Internet]. El Economista. 2021 [citado el 24 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.eleconomista.com.mx/empresas/Prohibir-o-regular-cigarros-electronicos-y-vapeos-en-Mexico-Decision-importante-de-salud-publica-20211014-0050.html

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Ideas y perspectivas

doi: 10.35366/108499

Reflexiones sobre la práctica actual de la medicina‡

Reflections on the current practice of medicine

Antonio Soda-Merhy*

*Hospital Ángeles de las Lomas.

Recibir un premio de esta naturaleza, reviste para mí una especial importancia, pues lo recibo del INER, el lugar donde llevé a cabo gran parte de mi vida profesional y donde he desarrollado la mayor parte de mi trayectoria. Puedo decir con mucha emoción que este instituto es mi casa, y me da enorme orgullo ser reconocido por ustedes; compartir este momento con mis compañeros, alumnos y con mi familia, además de tener la oportunidad de expresar algunas reflexiones sobre el ejercicio actual de la medicina.

Quienes decidimos dedicar nuestra vida al ejercicio de la medicina tomamos un camino que no tiene regreso y que nunca se termina; cada respuesta nos lleva a nuevas preguntas y en esa dialéctica formamos nuestra conciencia médica y nuestro destino. Nos ha tocado vivir una época de cambios vertiginosos, la ciencia nos muestra saltos increíbles, las novedades se suceden a gran velocidad y las ideas se renuevan más substancialmente de un año para el otro, y el que quiera abandonar el estudio y dedicarse a aplicar únicamente lo que ya sabe, en poco tiempo sus conocimientos serán obsoletos. La preparación del médico es indispensable para nosotros, llegar a una orilla es siempre partir a un nuevo horizonte a una ruta llena de expectativas. En nuestra profesión no es suficiente adquirir el título, la lucha prosigue, el estudio ha de ser de todos los días, de todos los años y de toda la vida. Por eso, es importante el compromiso que hacemos con nosotros mismos, con nuestra profesión y con nuestros enfermos de actualizarnos en forma permanente. Afortunadamente, contamos con programas de educación profesional médica continua, a los que podemos acceder en forma voluntaria y que nos permiten actualizar destrezas y conocimientos mediante cursos, talleres, congresos, estancias hospitalarias, etcétera, que redundan en una mejor atención de nuestros pacientes.

Ser médico implica ser estudiantes de por vida, procurar con ahínco la educación continua, renovarnos, estar a la vanguardia de los conocimientos que se suceden cada minuto en todos los rincones del planeta. En el siglo XX la medicina ha incorporado cambios importantes; el desarrollo de las especialidades ha sido uno de ellos. Por consecuencia, la figura del médico general, tan necesaria, ha ido desapareciendo. Una de las características de un buen médico, y esto se observa desde la antigüedad, es el ser un sujeto que tiende de manera natural a educar. El clásico médico de familia de hace algunos decenios influía en los miembros de las familias con sus consejos, opiniones y en ocasiones en decisiones, más allá de asuntos propiamente médicos. Actualmente se está replanteando incrementar su papel, inclusive los países ricos están considerándolo como una necesidad importante en los servicios de salud. Sin duda, un médico general con una buena preparación juega un papel muy importante en la medicina preventiva, es capaz de resolver la mayoría de los casos que se le presentan y si no, puede referir al especialista a aquellos pacientes que necesiten otro nivel de atención.

Cada vez resulta más difícil escuchar a un médico interno hablar del ejercicio de la medicina general como fin último de su preparación profesional. Actualmente, el médico recién egresado considera que si no es especialista no tendrá éxito. Nada más alejado de la verdad, ya que actualmente debemos recobrar el papel importantísimo del médico general para el servicio de salud a la población. El médico general debe ser la piedra angular en la atención de la salud. En 1958, el maestro Ignacio

Correspondencia:
Dr. Antonio Soda-Merhy
Correo electrónico: asodam@prodigy.net.mx

Recibido: 03-VIII-2022; aceptado: 16-VIII-2022.

Citar como: Soda-Merhy A. Reflexiones sobre la práctica actual de la medicina. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 131-133. https://dx.doi.org/10.35366/108499

‡Conferencia dictada por el Dr. Antonio Soda Merhy en Reconocimiento al Mérito Académico Dr. Jaime Villalba Caloca 2022, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas el día 11 de mayo de 2022.

Chávez lo decía:

«Es cierto que la especialización trae en su interior una enorme fuerza expansiva de progreso, responsable de buena parte del avance espectacular que estamos presenciando, pero también contiene el germen de una regresión en el orden intelectual y espiritual. Especialización quiere decir fragmentación, visión parcial, limitación de nuestro horizonte. Lo que se gana en hondura se pierde en extensión. Para dominar un campo del conocimiento, se tiene que abandonar el resto; el hombre se confina así en un punto y sacrifica la visión integral de su ciencia y la visión universal del mundo. Y en este drama del hombre de ciencia actual se perfila un riesgo inminente: la deshumanización de la medicina y la deshumanización del médico».

Como podemos ver, estamos obligados a guardar un equilibrio. El médico ha curado y aliviado a los enfermos desde siempre, aun cuando los recursos de tratamiento eran muy limitados, porque el papel del médico no se limita sólo a curar con los modernos métodos de diagnóstico y tratamiento. La relación médico-paciente incluye dos cualidades: la necesaria actitud de servicio y la facilidad para entrar en relación con el enfermo escuchando sus problemas y necesidades para con ello, generar su confianza. Cuando un médico posee estas dos cualidades, puede afirmarse que ha recibido el don de curar. Ser solidarios es también una característica necesaria, tener presente que todas las acciones que tomamos en el ejercicio de nuestra profesión deben ser sólo motivadas por la necesidad de curar, aliviar y consolar al enfermo. En la tradición oral de nuestra profesión se dice que un médico debe saber curar; cuando esto no es posible, debe aliviar el sufrimiento y cuando esto tampoco es posible, debe ser capaz de consolar. Para esto se requiere algo más que los modernos métodos de diagnóstico y los avances tecnológicos.

En la actualidad, la relación médico-paciente ha sufrido modificaciones muy notorias. Se habla de la deshumanización de la medicina, de los grandes hospitales donde el paciente es un número, de la despersonalización de la medicina, de las instituciones públicas y las aseguradoras que no permiten elegir a su médico, de las demandas a los médicos por procedimientos o tratamientos mal efectuados y que obligan al médico a contratar seguros y defensas legales y podríamos mencionar muchas otras. Si bien las innovaciones en el desarrollo tecnológico aplicado a la medicina han significado un gran adelanto en el diagnóstico y tratamiento, por otro lado han transformado el ejercicio médico; la tendencia a utilizar en forma exagerada los apoyos tecnológicos ha ocasionado una distancia entre el médico y el paciente, la relación se ha vuelto fría y distante, y la medicina se ha vuelto excesivamente costosa.

Trabajar por la salud humana entraña aspectos muy profundos que dan contenido a una filosofía y ética médica que siempre debe acompañarnos. Quienes nos dedicamos a esta importante tarea, sabemos que no basta el conocimiento y la destreza de la que seamos capaces. En esta lucha por la salud de nuestros pacientes, debemos tratarlos con profesionalismo, palabra que en los últimos tiempos escuchamos cada vez más y que es la responsabilidad que adquiere el médico ante la sociedad para desempeñarse con una conducta que refleje los principios de la ética, el humanismo, la rendición de cuentas y el altruismo, sustentado en una competencia clínica técnicamente adecuada para resolver los problemas que se le presenten. Estos valores deben destacarse y son la base del compromiso de la profesión médica con la sociedad.

¿CUÁL ES EL ESCENARIO QUE ESTAMOS VIVIENDO EN NUESTRO PAÍS?

Algunos datos del panorama de la educación médica en México; actualmente existen 114 escuelas o facultades de medicina afiliadas a la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina (AMFEM); existen aproximadamente 20 más que no están afiliadas; la matrícula es de más de 133 mil estudiantes de medicina, (@secretariadesaludMX), de los cuales egresan aproximadamente 70%. México cuenta con más de 250,000 médicos generales, muchos de ellos sin la posibilidad de ejercer directamente su profesión y mal distribuidos en el territorio nacional.

El escenario del médico recién egresado es, en la mayoría de los casos, realizar el examen para ingresar a la residencia de la especialidad. En 2021 se presentaron 42,423 a sustentar el examen, 18,173 fueron seleccionados, lo que representa un porcentaje de aceptación de 42.2%, comparado con 2019 que fue 26.4% (www.cifrhs.salud.gob.mx). Si nos preguntamos cuáles son las causas de este fenómeno, podemos llegar a especular distintas razones: 1) ¿los estudiantes de un año a otro mejoraron su preparación?; 2) ¿el grado de dificultad del examen disminuyó?; 3) ¿bajó la calificación mínima para aprobar el examen?; y 4) ¿aumentaron el número de sedes? La realidad es que se cuenta con el mismo personal docente, mismos recursos y el mismo campo clínico, por lo cual, al aumentar el número de plazas sin la infraestructura suficiente, las oportunidades para cumplir los programas universitarios se limitan y esto repercute en la preparación de los estudiantes. A pesar de estos ajustes, queda un 57.8% de médicos que no aprobaron, ¿y qué sucede con ellos?, pues existe un gran desaliento, algunos se preparan para la evaluación del siguiente año, otros se sienten frustrados y otros aceptan el reto de trabajar como médicos generales, buen número de ellos al servicio de las farmacias. Una buena oportunidad para estos médicos, que tienen los conocimientos frescos

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 131-133

y están habituados a las evaluaciones, es que presenten el examen para pertenecer al Consejo Nacional de Medicina General, independientemente de que después puedan o no realizar una especialidad.

En el marco de los cambios producidos en la medicina moderna desde 1963, se inició la creación de los Consejos de las Especialidades Médicas para certificar la calidad de los médicos en ejercicio profesional y, al mismo tiempo, la recertificación cada cinco años con el fin de que el médico se mantenga actualizado a través de las actividades de educación profesional médica continua. En 2017, existían 147,910 especialistas, de los cuales 69% están certificados en 47 Consejos de Especialidades que conforman el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM). A principios de los años noventa, el médico general no tenía un organismo que reuniera esas características, por lo cual fue hasta el año de 1995 en que se creó el Consejo Nacional de Medicina General. A la fecha, de los 250 mil médicos generales en el país, sólo 36,323 están certificados por el Consejo Nacional de Médicos General. Es preocupante la situación de los otros miles de médicos que practican la medicina general sólo después de la preparación en una escuela de medicina con una preparación de calidad variable; en gran parte, son responsables de la atención de primer contacto con los enfermos de este país.

Los médicos con muchos años de ejercer la profesión hemos tenido el privilegio de ser espectadores y actores de los grandes cambios que nos ha tocado vivir en relación a los avances tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento. Estoy seguro de que cuando terminamos nuestra licenciatura y residencia, ni en sueños pensábamos que íbamos a llegar al grado de tecnificación en el que estamos ahora. Además, hay que considerar los grandes cambios en un futuro cercano de la genética, las células madre, neurotrópicos, nanotecnología, sólo por mencionar algunos.

Como podemos ver, muchas son las cosas que vienen a mi cabeza al escribir estas líneas y compartirlas; creo que una ceremonia como ésta nos obliga a hacer un alto en el camino y simplemente ponernos a pensar, mirar por el espejo retrovisor, analizar cómo ha pasado el tiempo y qué hemos hecho para darle contenido y valor. En este ejercicio, el pensamiento nos obliga a preguntarnos qué ha significado ser un profesional de la medicina en México en pleno siglo XXI, ¿cómo hemos abordado la medicina?, ¿hemos pensado en la filosofía médica?, ¿hemos planteado alguna vez nuestra ciencia frente al humanismo? En un artículo titulado «Humanismo médico» el maestro Ismael Cosío Villegas, de quien orgullosamente el instituto lleva su nombre, decía, y cito:

«Humanismo quiere decir cultura; comprensión del hombre en sus aspiraciones y miserias; valoración de lo que es bueno, lo que es bello y lo que es justo en la vida; fijación de las normas que rigen nuestro mundo interior, afán de superación que nos lleva, como en la frase del filósofo, a igualar con la vida, el pensamiento».

Lo más importante y gratificante en cualquier profesión y actividad humana que desarrollemos, sin lugar a duda, es realizarla con gusto y con pasión; para llegar a esto es indispensable la vocación y, en el caso del médico, esto debe ser una condición *sine qua non*; pero no debemos permitir que esta vocación se quede atrapada únicamente en el especialismo o en el rigor de los conocimientos y los avances tecnológicos. Cualquiera que sea la especialidad a la que nos dediquemos, es necesario poseer una mirada horizontal, prepararnos en la interdisciplina y tener siempre presente el humanismo que permita comprender al individuo no sólo como un enfermo que tiene un padecimiento, sino como un hombre igual a nosotros, que sufre, que tiene sueños y esperanzas de vida.

La preparación del médico es indispensable, llegar a una orilla es siempre partir a un nuevo horizonte, a una ruta llena de expectativas. En nuestra profesión no es suficiente adquirir el título, la lucha prosigue, el estudio ha de ser de todos los días, de todos los años y de toda la vida.

Para finalizar, quiero felicitar y aplaudir a los directivos de nuestra institución por su iniciativa de propiciar esta clase de reconocimientos que significan un gran estímulo para todos los médicos, a quienes invito a que continúen luchando por la salud de nuestros semejantes con orgullo de pertenencia a esta querida Institución; haciéndolo desde la perspectiva del humanismo médico y con toda la fuerza de su vocación.

Muchas gracias.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Caso clínico
doi: 10.35366/108500

Embolización percutánea del conducto torácico en quilotórax iatrogénico. Reporte de caso

Percutaneous embolization of the thoracic duct in iatrogenic chilotorax. Case report

Jorge Guerrero-Ixtlahuac,* Melissa Pamela Solano-Velásquez,* Estefanía Murrieta-Peralta,* Gustavo Adolfo Villegas-Villa*

*Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

RESUMEN. La lesión del conducto torácico es una complicación poco frecuente de cualquier intervención quirúrgica intratorácica, pero potencialmente muy grave si no se instaura un tratamiento adecuado. La intervención quirúrgica precoz se requiere en los casos cuando existe una gran producción de quilo, refractaria a tratamientos conservadores, pero puede estar asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad. A continuación presentamos el caso de paciente masculino de 66 años con historia de haber sido sometido a esofagectomía por neoplasia en el tercio inferior del esófago, que en el posoperatorio mediato presentó derrame pleural bilateral compatible con quilotórax. El tratamiento inicialmente fue conservador, dada la evolución desfavorable posteriormente fue tratado con embolización percutánea del conducto torácico, arrojando adecuada resolución del cuadro. Con este caso se demuestra la eficacia de la embolización percutánea del conducto torácico como alternativa de tratamiento por ser un método mínimamente invasivo, seguro y eficaz.

Palabras clave: quilotórax, conducto torácico, linfangiografía, embolización.

ABSTRACT. Thoracic duct injury is a rare complication of any intrathoracic surgical intervention but potentially severe if proper treatment is not instituted. Early surgical intervention is required in cases with large refractory chyle output but may be associated with substantial morbidity and mortality. Next, we present the case of a 66-year-old male patient with a history of having undergone radical hybrid esophagectomy for neoplasia in the lower third of the oesophagus, who in the mediate postoperative period presented bilateral pleural effusion, compatible with chylothorax. Treatment was initially conservative; given the unfavourable evolution, it was subsequently treated with percutaneous embolization of the thoracic duct, yielding an adequate resolution. This case demonstrates the efficacy of percutaneous thoracic duct embolization as a treatment alternative, as it is a minimally invasive, safe and effective method.

Keywords: chylotorax, thoracic duct, lymphography, embolization.

INTRODUCCIÓN

El quilotórax se define como la presencia de linfa en la cavidad pleural, consecuencia de la disrupción u obstrucción del conducto torácico. La etiología puede ser traumática y no traumática y los traumáticos a su vez se pueden subdividir en iatrogénicos y no iatrogénicos.[1] El quilotórax postraumático iatrogénico sigue siendo una complicación importante posterior a la cirugía torácica y particularmente difícil de manejar.[2] La lesión del conducto torácico es una complicación poco frecuente de cualquier intervención quirúrgica intratorácica, observada hasta en 4%[2,3] de las esofagectomías torácicas e inferior a 1%[4] en cirugías de otra índole, pero potencialmente muy grave, con una mortalidad de hasta 50%[5] si no se instaura un tratamiento adecuado.

Pueden ocurrir fugas linfáticas en cualquier lugar a lo largo de la vía de la linfa que comienza en las cuatro extremidades. La vía clínicamente más importante comienza desde los conductos linfáticos intestinales y continúa a través de la cisterna del quilo hacia el conducto torácico. El quilotórax es una condición grave que puede provocar rápidamente hipovolemia, anomalías electrolíticas, desnutrición e inmunocompromiso.[6] Como resultado, la intervención temprana se ha convertido en la estrategia de tratamiento ideal.

En 1998 un nuevo método percutáneo para el tratamiento del quilotórax fue reportado por Cope[7] así como algunas series más grandes[3] desde esa fecha. La embolización percutánea

Correspondencia:
Dra. Melissa Pamela Solano-Velásquez
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.
Correo electrónico: mao.pame@gmail.com

Recibido: 08-I-2022; aceptado: 28-IV-2022.

Citar como: Guerrero-Ixtlahuac J, Solano-Velásquez MP, Murrieta-Peralta E, Villegas-Villa GA. Embolización percutánea del conducto torácico en quilotórax iatrogénico. Reporte de caso. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 134-137. https://dx.doi.org/10.35366/108500

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 134-137

del conducto torácico es una técnica mínimamente invasiva con bajas tasas de morbimortalidad y una tasa de curación o respuesta de hasta 73.8% en pacientes con etiologías no traumáticas y 71% en pacientes con etiología postraumática;[2,3] por lo que es aceptada como alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico en los casos en los que no se controle la fístula de forma conservadora.[3] Sin embargo, el procedimiento rara vez se realiza. Reportamos un caso exitoso de embolización del conducto torácico en quilotórax iatrogénico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 66 años con antecedente de esofagectomía radical híbrida por neoplasia en el tercio inferior del esófago, tratado con radioterapia y quimioterapia neoadyuvante. En el posoperatorio mediato presentó derrame pleural bilateral. Se colocaron tubos de drenaje pleural a través de los cuales drenaba líquido de aspecto lechoso; el análisis bioquímico del líquido demostró cantidades elevadas de triglicéridos (176 mg/dL), hallazgo compatible con quilotórax. Después del tratamiento conservador, el débito del tubo de tórax no disminuyó, por lo que se decidió comentar el caso con el servicio de radiología intervencionista. Con el diagnóstico de quilotórax iatrogénico se realizó linfangiografía intranodal y embolización del conducto torácico con coils y cianoacrilato.

Técnica

Existen dos métodos de linfangiografía (LG): la linfangiografia bipedal (LP) y la linfangiografia intranodal (LN). La

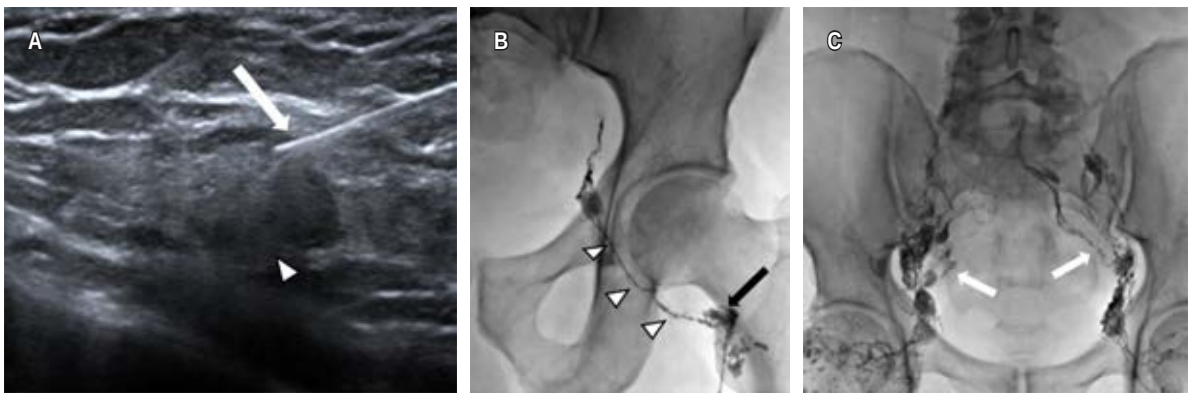

Figura 1: A) Imagen de ultrasonido que muestra el acceso al ganglio linfático (punta de flecha) de la ingle con una aguja, la punta de la aguja se coloca en la zona de transición entre la corteza y el hilio (flecha). **B)** Imagen fluoroscópica obtenida durante la linfangiografía intraganglionar muestra un ganglio linfático como una tinción nodular sutil (flecha), que luego sigue los vasos linfáticos continuos con él (puntas de flecha). **C)** Se observa la progresión del mismo a través de los conductos linfáticos pélvicos bilaterales (flechas).

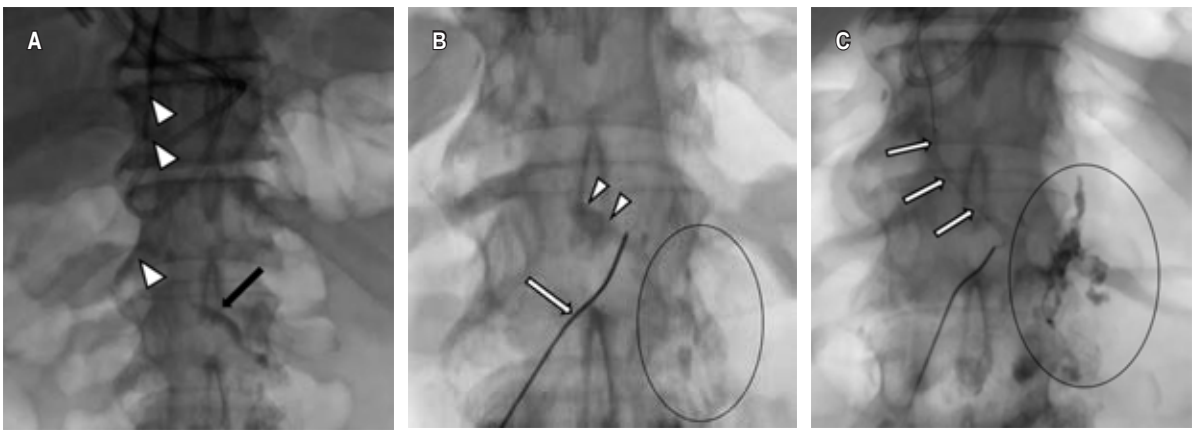

Figura 2: A) Imagen de seguimiento que muestra un flujo ascendente continuo con llenado del conducto torácico (puntas de flecha) y de la cisterna del quilo (flecha). **B)** Se accede por vía percutánea con una aguja 22G (flecha) al conducto torácico (punta de flecha) y se evidencia extravasación del medio de contraste (círculo). **C)** Se utiliza una microguía (flecha) para asegurar el acceso, posteriormente se introduce microcatéter. Se corrobora extravasación del medio de contraste (círculo).

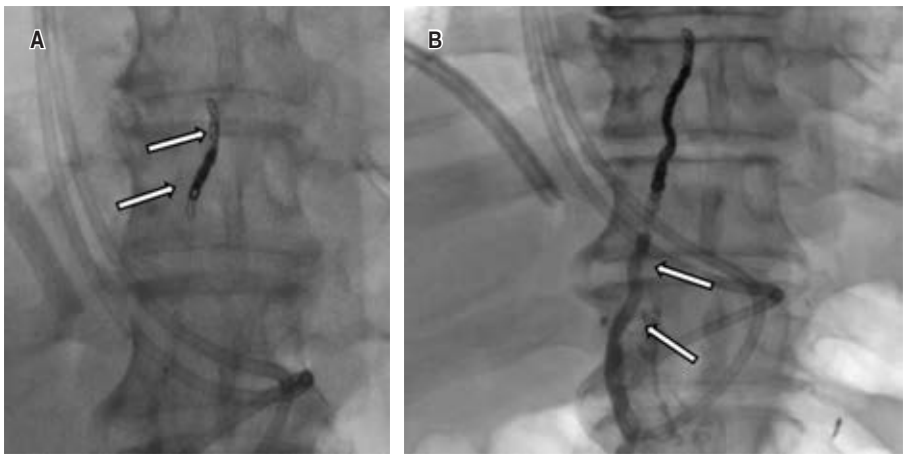

Figura 3:

A) Se liberaron microcoils de 2 y 3 mm en el conducto torácico proximal a la fuga (flechas). **B)** Se completó la embolización con NBCA (flechas). En la ductografía de control se comprobó la resolución de la fuga. NBCA = N-butil-2-cianoacrilato.

LG bipedal convencional implica la inyección de azul de metileno en el tejido celular subcutáneo entre el primer y tercer dedo del pie para identificar el curso de los vasos linfáticos en el dorso del pie. Posteriormente mediante una incisión en la piel se aísla un vaso linfático para administrar Lipiodol®. Este método requiere mucho tiempo y la incisión en el pie se puede infectar.[8,9]

La LG intranodal se desarrolló para evaluar la afectación tumoral de los ganglios linfáticos inguinales, pélvicos y lumbares. Se describen varias técnicas para la LN como la punción directa de los ganglios inguinales a ciegas o tras el aislamiento quirúrgico así como la punción guiada por ultrasonido, que actualmente es la más utilizada,[8] ya que permite mayor precisión, técnicamente es más sencilla, y no requiere incisiones, por lo que se reduce el tiempo del procedimiento, la dosis de radiación y el volumen del medio de contraste.[2]

Además de identificar el punto de fuga, la linfografía puede tener un rol terapéutico atribuido a las propiedades embolizantes del Lipiodol®, que genera una reacción inflamatoria granulomatosa durante su extravasación y que debido a su viscosidad tiene la capacidad de acumularse en el punto de fuga, así como en los conductos linfáticos.[9]

Linfangiografía intranodal (LG)

Se identificaron los ganglios inguinales bilaterales más grandes y distales a la región inguinal bajo guía ultrasonográfica; posteriormente se inyectó Lipiodol® utilizando una aguja de calibre 22 G, la punta de la aguja se coloca en la zona de transición entre la corteza y el hilio del ganglio linfático. Se realizó una inyección manual lenta del Lipiodol® y se observó bajo guía fluoroscópica a fin de confirmar la posición correcta de la aguja. Se inyecta un volumen total de 10 a 20 mL de Lipiodol®. Posteriormente se obtienen imágenes bajo control fluoroscópico cada cinco a 10 minutos durante el transcurso de la inyección de Lipiodol® para observar la progresión a través de los conductos linfáticos pélvicos y abdominales *(Figura 1)*.

La linfangiografía intranodal se considera técnicamente satisfactoria si el ganglio linfático diana se selecciona con éxito y los canales linfáticos de interés, incluida la cisterna del quilo, se visualizan adecuadamente con Lipiodol®.

Embolización del conducto torácico

Una vez opacificada la cisterna del quilo, se visualizó una disrupción del conducto torácico y fuga del contraste hacia la cavidad pleural izquierda, bajo control fluroscópico se procede a cateterizar el conducto torácico utilizando una aguja Chiba de 22G por abordaje percutáneo abdominal en la zona epigástrica y con una angulación ligeramente craneal. Una vez que se accede, se introduce una guía de 0.014 pulgadas en el conducto torácico y se cambia la aguja por un microcatéter, el microcatéter se coloca lo más cerca posible al sitio de la lesión del conducto torácico, lo ideal es unir el punto de extravasación *(Figura 2)*. Posteriormente se embolizó con microcoils de 2 y 3 mm de diámetro proximal a la fuga y se completó la embolización con cianoacrilato. En la ductografía de control se objetivó la resolución de la fuga *(Figura 3)*.

DISCUSIÓN

El quilotórax se diagnostica por la presencia de líquido lechoso durante la toracocentesis con un contenido de triglicéridos superior a 110 mg/dL y un nivel de colesterol inferior al de la sangre,[10,11] El tratamiento conservador se utiliza tradicionalmente para quilotórax de bajo volumen (< 1,000 mL/dL); sin embargo, la mortalidad permanece alta hasta 50%.[5,12] Las principales causas de quilotórax traumático quirúrgico incluyen esofagectomía (28%), cirugía de cardiopatía congénita (28%), resección de cáncer de pulmón (6-27%).[13] En términos generales, la esofagectomía

está asociada con mayor frecuencia a quilotórax traumático: 3.9 versus 0.42% en cirugía torácica general.[2,3]

La embolización del conducto torácico fue descrita por primera vez por Constantine Cope en 1996 como alternativa al tratamiento de fugas quilosas que anteriormente no eran posibles sin la exploración quirúrgica.[7] Se recomienda cuando persiste una fuga por más de dos semanas a pesar del tratamiento conservador, cuando las pérdidas superan los 1,000 mL diarios por más de cinco días o cuando aparecen complicaciones metabólicas y nutricionales severas.[1,9] La descripción inicial requería una linfangiografía pedal para opacificar el sistema linfático; sin embargo, este método es técnicamente desafiante y requiere de mucho tiempo, por lo que ha sido reemplazado por la linfangiografía nodal percutánea guiada por ultrasonido.[8,14]

La embolización del conducto torácico tiene eficacia probada en el tratamiento de fugas quilosas causadas por una lesión en el conducto torácico. La mayor serie publicada en la literatura es la de Itkin *et al.*, quienes evaluaron los resultados de la técnica en 109 pacientes con quilotórax traumático, reportando una tasa de éxito de 71%.[2] Pamarthi *et al*. evaluaron los resultados en 105 pacientes con quilotórax traumáticos y no traumáticos tratados mediante técnicas percutáneas, alcanzando una tasa de éxito en los traumáticos de 62%, mayor que en pacientes con quilotórax no traumático.[15] En la serie publicada por Cope *et al*.[3] donde evaluaron el resultado del tratamiento percutáneo en 42 pacientes con quilotórax, obtuvieron una tasa de éxito de 76% en los casos traumáticos. Por lo que se le considera como una alternativa quirúrgica, dejando la cirugía como última opción de tratamiento en muchos casos.

En la serie más grande reportada no se informaron muertes y la tasa de complicaciones fue de 3% e incluyó un caso de embolización asintomática de la arteria pulmonar con cianoacrilato, dos casos de edema de pierna y dehiscencia de la sutura de pie.[2] Esto es significativamente menor que la mortalidad de 82.1% y morbilidad de 38.3% en casos quirúrgicos.[4]

En nuestro caso se obtuvo un buen resultado técnico y clínico, sin recidiva del quilotórax ni necesidad de reintervenciones y sin morbilidad. Es en apoyo del nuevo enfoque de tratamiento del quilotórax defendido por algunos otros autores,[2,3,15] que consideran la embolización del conducto torácico como una opción de primera línea en pacientes con derrames quilosos refractarios. A pesar de los resultados superiores, la embolización del conducto torácico es un procedimiento técnicamente desafiante que se realiza en muy pocos centros debido a la falta de familiaridad con la linfangiografía.

CONCLUSIONES

La linfangiografía sigue siendo una herramienta importante en la localización de fugas quilosas. Ha evolucionado de un procedimiento laborioso y lento que dependía de la linfangiografía del pie, a uno en el que la linfangiografía intraganglionar inguinal acorta el tiempo y minimiza los riesgos. Con la selección de casos adecuada, la embolización del conducto torácico es una alternativa mínimamente invasiva a la cirugía en el tratamiento de casos traumáticos y no traumáticos de quilotórax.

REFERENCIAS

1. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. Respir Med. 2010;104(1):1-8. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.010.
2. Itkin M, Kucharczuk JC, Kwak A, Trerotola SO, Kaiser LR. Nonoperative thoracic duct embolization for traumatic thoracic duct leak: experience in 109 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(3):584-590. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.11.025.
3. Cope C, Kaiser LR. Management of unremitting chylothorax by percutaneous embolization and blockage of retroperitoneal lymphatic vessels in 42 patients. J Vasc Interv Radiol. 2002;13(11):1139-1148. doi: 10.1016/S1051-0443(07)61956-3.
4. Martucci N, Tracey M, Rocco G. Postoperative chylothorax. Thorac Surg Clin. 2015;25(4):523-528. doi:10.1016/j.thorsurg.2015.07.014
5. Chen E, Itkin M. Thoracic duct embolization for chylous leaks. Semin Intervent Radiol. 2011;28(1):63-74. doi: 10.1055/s-0031-1273941.
6. Maldonado F, Cartin-Ceba R, Hawkins FJ, Ryu JH. Medical and surgical management of chylothorax and associated outcomes. Am J Med Sci. 2010;339(4):314-318. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181cdcd6c.
7. Cope C. Diagnosis and treatment of postoperative chyle leakage via percutaneous transabdominal catheterization of the cisterna chyli: a preliminary study. J Vasc Interv Radiol. 1998;9(5):727-734. doi: 10.1016/S1051-0443(98)70382-3.
8. Sachs PB, Zelch MG, Rice TW, Geisinger MA, Risius B, Lammert GK. Diagnosis and localization of laceration of the thoracic duct: usefulness of lymphangiography and CT. Am J Roentgenol. 1991;157(4):703-705. doi: 10.2214/ajr.157.4.1892021.
9. Lee EW, Shin JH, Ko HK, Park J, Kim SH, Sung KB. Lymphangiography to treat postoperative lymphatic leakage: a technical review. Korean J Radiol. 2014;15(6):724-732. doi: 10.3348/kjr.2014.15.6.724.
10. Matsumoto T, Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Masunami T, *et al.* The effectiveness of lymphangiography as a treatment method for various chyle leakages. Br J Radiol. 2009;82(976):286-290. doi: 10.1259/bjr/64849421.
11. Winick AB. Lymphography: an old technique retains its usefulness - invited commentary. Radiographics. 2003;23(6):1559-1560. doi: 10.1148/rg.236035146.
12. Nadolski GJ, Itkin M. Feasibility of ultrasound-guided intranodal lymphangiogram for thoracic duct embolization. J Vasc Interv Radiol. 2012;23(5):613-616. doi: 10.1016/j.jvir.2012.01.078.
13. Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, Doerr CH, Decker PA, Ryu JH. Pleural fluid characteristics of chylothorax. Mayo Clin Proc. 2009;84(2):129-133. doi: 10.4065/84.2.129.
14. Agrawal V, Doelken P, Sahn SA. Pleural fluid analysis in chylous pleural effusion. Chest. 2008;133(6):1436-1441. doi: 10.1378/chest.07-2232.
15. Bolger C, Walsh TN, Tanner WA, Keeling P, Hennessy TPJ. Chylothorax after oesophagectomy. Br J Surg. 1991;78(5):587-588. doi: 10.1002/bjs.1800780521.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - No. 2 / April-June 2022

Clinical case
doi: 10.35366/108501

Use of bedaquiline during pregnancy in a patient with MDR-TB. First case reported in Mexico

Uso de bedaquilina durante el embarazo en una paciente con TB-MDR. Primer reporte de caso en México

Paola L. López-de la Cruz,* Samuel Ruiz-Pérez,* Rafael Laniado-Laborín‡

*School of Medicine, Autonomous University of Baja California, Mexico, Tuberculosis Clinic, Tijuana General Hospital, Mexico.
‡ School of Medicine, Autonomous University of Baja California, Mexico, Tuberculosis Clinic, Tijuana General Hospital, Mexico, SNI II, CONACYT.

Hospital General Tijuana, INSABI.

ABSTRACT. Treatment of rifampin-resistant and multidrug-resistant tuberculosis in pregnant women is more complicated since little is known about the safety of second-line antituberculosis drugs during pregnancy and lactation. Drug-resistant tuberculosis, not having many options in the past, has been treated with regimens that include drugs with teratogenic potentials, such as thioamides and second-line injectables. Currently, there are new oral drugs, including bedaquiline, for the treatment of drug-resistant disease; however, the safety of bedaquiline during pregnancy and lactation has not been satisfactorily demonstrated so far. We report the first case in Mexico treated with a regimen that includes bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy, with favorable results, and without maternal-fetal complications.

Keywords: tuberculosis, rifampin-resistant, multidrug-resistant, pregnancy, bedaquiline.

RESUMEN. El tratamiento de la tuberculosis resistente a la rifampicina y multirresistente en mujeres embarazadas es complicado ya que se sabe poco sobre la seguridad de los fármacos antituberculosis de segunda línea durante el embarazo y la lactancia. La tuberculosis farmacorresistente, no tenía muchas opciones en el pasado, se ha tratado con regímenes que incluyen medicamentos con potencial teratogénico, como tioamidas e inyectables de segunda línea. Actualmente, hay nuevos medicamentos orales, incluida la bedaquilina, para el tratamiento de enfermedades resistentes a los medicamentos de primera línea; sin embargo, la seguridad de la bedaquilina durante el embarazo y la lactancia no se ha demostrado satisfactoriamente hasta el momento. Reportamos el primer caso en México tratado con un régimen que incluye bedaquilina para la tuberculosis multirresistente durante el embarazo, con resultados favorables, y sin complicaciones materno-fetales.

Palabras clave: tuberculosis, resistencia a la rifampicina, multidrogo-resistencia, embarazo, bedaquilina.

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) estimates that in 2020 there were 31,000 cases of tuberculosis (TB) in Mexico[1] which represents 10.3% of all patients in America and the third-highest prevalence of TB in the continent. Also, Mexico has the third-highest number of rifampin-resistant or multidrug-resistant TB (RR-TB and MDR-TB) cases in America.[2]

The prevalence of tuberculosis during pregnancy in low-burden countries (< 20 cases per 100,000 h), such as Mexico, ranges between 0.06 and 1%.[3] Tuberculosis during pregnancy has been associated with maternal-fetal complications; in a study of pregnant women with tuberculosis in Mexico,[4] the neonatal outcome was compared with pregnant women without TB. There was a significantly higher neonatal morbidity rate, a significantly lower birth weight (including weight < 2,500 g), and a significantly higher risk of prematurity in the group of women with TB. In this study, TB treatment included exclusively first-line drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol, or pyrazinamide), currently considered as safe during pregnancy.[4]

Treatment of RR-TB and MDR-TB in pregnant women is more complicated since little is known about the safety of

Correspondence:
Rafael Laniado-Laborín
E-mail: rlaniado@uabc.edu.mx

Received: 03-II-2022; accepted: 04-V-2022.

How to cite: López-de la Cruz PL, Ruiz-Pérez S, Laniado-Laborín R. Use of bedaquiline during pregnancy in a patient with MDR-TB. First case reported in Mexico. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 138-140. https://dx.doi.org/10.35366/108501

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 138-140

second-line anti-TB drugs during pregnancy and lactation.[5] Treatment of drug-resistant TB has traditionally required drugs with teratogenic potential, including thioamides (ethionamide and prothionamide) and second-line injectables (amikacin, kanamycin, and capreomycin).[6] Since 2019, based on new evidence, the WHO recommends an exclusively oral treatment regimen for drug-resistant TB, including new drugs (bedaquiline, delamanid and pretomanid) and repurposed drugs (linezolid, clofazimine and fluoroquinolones).[7] However, all of these drugs are currently classified as category C during pregnancy, that is, those for which animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and for which there are no adequate and well-controlled studies in humans, but whose potential benefits may justify the use of the drug during pregnancy despite the potential risks.

We report the first case in Mexico of MDR-TB during pregnancy, treated with a regimen that included bedaquiline (BDQ).

PRESENTATION OF THE CASE

A 21-year-old female was referred for evaluation to the Tuberculosis Clinic of the Tijuana General Hospital with TB and pregnancy; primiparous, with 16 weeks of gestation (WOG) at the time of reference; seronegative for HIV. Her main complaints are productive cough, occasionally hemoptoic, unquantified fever, and diaphoresis for the previous three months. She denies drug addiction or comorbidities. The chest radiograph shows bilateral airspace opacities and a cavitation in the lingula. The Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA) assay detects *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) with a high load of mycobacterial DNA, and resistance to rifampicin; subsequently, the line probe assay (LPA; GenoType®MTBDRplus VER 2.0, Hain Life Sciences, Nehren Germany) for the analysis of the *rpoB* and *katG* genes and the *inhA* promoter reported resistance to isoniazid (detected) and rifampicin (inferred); second-line LPA (GenoType®MTBDR sl VER 2.0) did not detect mutations associated to fluoroquinolones or second-line injectable antibiotics. Despite the lack of evidence on the safety of their use in pregnancy and lactation, the need for second-line is explained to the patient, for which she is requested and gives her informed consent to initiation of outpatient treatment with home video supervision (videoDOT).

Treatment included Bdq 400 mg for two weeks and 200 mg three times a week for 22 weeks, linezolid 600 mg/day, levofloxacin 750 mg/day, clofazimine 100 mg/day, and pyridoxine 100 mg/day. After a few days of treatment, she complained of nausea and vomiting; thus, sucralfate (2 g) and ondansetron (8 mg) are prescribed every 24 hours. After two months of treatment, serum magnesium was reported at 1.5 mg/dL, and the regimen was supplemented with 250 mg of magnesium every 24 hours.

Spontaneous labor begins at 39 WOG, obtaining a single, live female product. APGAR was graded 8/9 and CAPURRO at 39 weeks. Birth weight 3,090 g, height 49 cm, head circumference 33.5 cm, thoracic perimeter 32 cm, abdominal perimeter 30 cm, lower segment 20 cm, and foot length 8 cm.

After completing six months of treatment with BDQ, the patient continues with the rest of the initial regimen without any other complications; converted sputum smears by the second month and the culture by the third month of treatment. BCG vaccination was recommended for the child, and she was referred to the HGT Pediatric TB Clinic for follow-up. It was decided not to recommend breastfeeding, given the little information on the safety of these drugs during lactation.

DISCUSSION

This is the first case in Mexico treated with a regimen that includes BDQ for MDR-TB during pregnancy, with favorable results, and without maternal-fetal complications. Our case adds to the growing body of evidence on the effectiveness and safety of BDQ during pregnancy.

Biological changes during pregnancy double the risk of pregnant women developing tuberculosis compared to non-pregnant women. Pregnancy itself complicates the treatment of tuberculosis, and untreated tuberculosis may be associated with mortality up to up to 40%.[3] Treatment of RR/MDR-TB, not having many options, traditionally required including drugs with teratogenic potential, including thioamides (ethionamide and prothionamide) and second-line injectables.

The WHO currently recommends a long-term treatment regimen for patients with MDR/RR-TB and pregnancy, with at least four effective drugs, which must include all group A drugs (levofloxacin or moxifloxacin, BDQ and linezolid) for which there is no resistance or contraindication and at least one group B drug (clofazimine or cycloserine).[7]

However, the safety of BDQ during pregnancy and lactation has not been satisfactorily demonstrated so far. In the largest cohort of pregnant women with RR/MDR-TB reported to date with 108 South African women, 81% of which were HIV-positive and 83% were on antiretroviral treatment. At the start of treatment, the median gestational age was 22 weeks (IQR 14-28); 45% of fetuses were exposed to BDQ with a median fetal exposure of 118 days (IQR 70-208). When the group of newborns exposed to BDQ (49) was compared with those not exposed to this drug (60, there was a twin birth), no significant differences were found in the percentage of live births, gestational age at delivery, and fetal/neonatal deaths. Forty-five percent of the products exposed to BDQ had a birth weight under 2,500 g vs 26% of the unexposed products (p = 0.03).

However, at the end of twelve months of follow-up, both groups had already reached the expected weight for their age.[8] Even though no significant congenital malformations were reported, the number of fetuses exposed to BDQ during the critical period of the first trimester was too low (17%) for this study to provide a reliable assessment of safety in this regard.[9]

Our case did not have low birth weight as reported in the South African study, where 45% of the products had low birth weight, even though BDQ exposure in our case was higher (154 days vs 118 days in the South African study).

Although it would be essential to have more information, there is no justification for denying pregnant women with drug-resistant TB (DR-TB) access to innovative therapeutic regimens containing new drugs such as bedaquiline or delamanid and repurposed drugs such as linezolid and clofazimine. The development of clinical trials to include pregnant women with DR-TB would undoubtedly provide high-quality information; however, since pregnant women are routinely excluded from such clinical trials, it would likely take decades for information on the safety of these drugs to be obtained. This evidence gap could also be supplemented by developing and using registries of pregnant women with DR-TB treated with these drugs.[10]

CONCLUSIONS

Pregnant and postpartum women have traditionally been underrepresented in clinical trials. We have minimal evidence on the use of new drugs against drug-resistant TB in pregnant women, which constitutes a critical knowledge gap. The exclusion of pregnant women from drug-resistant TB treatment trials constitutes a significant research challenge.

REFERENCES

1. World Health Organization. Tuberculosis country profiles [Internet]. Tuberculosis country profiles. [Cited 2022 Jan 31]. Available in: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data
2. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020 [Internet]. Pan American Health Organization; 2021 [Cited 2022 Jan 30]. Available in: https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047
3. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: Epidemiology, Management, and Research Gaps. Clin Infect Dis. 2012;55(11):1532-1549. Available in: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cis732
4. Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal Outcome of Children Born to Women with Tuberculosis. Arch Med Res [Internet]. 2001;32(1):66-69. Available in: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440900002666
5. Gupta A, Hughes MD, Garcia-Prats AJ, McIntire K, Hesseling AC. Inclusion of key populations in clinical trials of new antituberculosis treatments: current barriers and recommendations for pregnant and lactating women, children, and HIV-infected persons. PLOS Med. 2019;16(8):e1002882. Available in: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002882
6. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, *et al*. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. Clin Infect Dis. 2009;48(10):1413-1419. Available from: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/598191
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 Jan 30]. Available in: https://apps.who.int/iris/handle/10665/350476
8. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T, *et al*. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. Clin Infect Dis. 2021;72(7):1158-1168. Available in: https://academic.oup.com/cid/article/72/7/1158/5788430
9. Marais BJ. Good outcomes in babies with *in utero* bedaquiline exposure. Clin Infect Dis [Internet]. 2021;72(7):1169-1170. Available in: https://academic.oup.com/cid/article/72/7/1169/5771517
10. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, Furin J, Loveday M, Mudaly V, *et al*. Outcomes of children born to pregnant women with drug-resistant tuberculosis treated with novel drugs in Khayelitsha, South Africa: a report of five patients. Pediatr Infect Dis J. 2021;40(5):e191-e192. Available in: https://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000003069

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest regarding this publication.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - No. 2 / April-June 2022

Clinical case
doi: 10.35366/108502

Coccidioidomycosis and aspergillosis in a patient with pulmonary tuberculosis sequelae

Coccidioidomicosis y aspergilosis en un paciente con secuelas por tuberculosis pulmonar

Rogelio Flores-Acosta,* Miroslava Félix-Ponce,* Alejandra Isabel Jiménez-Gracia,* Rafael Laniado-Laborín*,‡

* School of Medicine, Autonomous University of Baja California, Mexico, Tuberculosis Clinic, Tijuana General Hospital, Mexico.
‡ School of Medicine, Autonomous University of Baja California, Mexico, Tuberculosis Clinic, Tijuana General Hospital, Mexico, SNI II, CONACYT.

ABSTRACT. Introduction: coccidioidomycosis is exclusive to the American continent, being endemic in the southwestern United States and northwestern Mexico. Aspergillosis is an opportunistic mycosis caused by the saprophytic soil fungus *Aspergillus spp.* The main risk factors that favor the presence of these mycoses are structural lung damage and immunocompromise. **Clinical case:** we present a case of coinfection by *Aspergillus spp.* and *Coccidioides spp.* in a patient with a history of pulmonary tuberculosis and diabetes *mellitus*. Sputum examination reported the simultaneous isolation of *Coccidioides spp.* and *Aspergillus spp.* **Conclusions:** in patients with respiratory symptoms and a history of tuberculosis and fibrocavitary sequelae, it is essential to rule out initially a tuberculosis relapse, but at the same time, investigate the presence of endemic and opportunistic fungi.

Keywords: coccidioidomycosis, aspergillosis, tuberculosis, sequelae.

RESUMEN. Introducción: la coccidioidomicosis es una micosis exclusiva del continente americano, siendo endémica en el suroeste de Estados Unidos y noroeste de México. La aspergilosis es una micosis oportunista causada por el hongo saprófito del suelo *Aspergillus spp.* Los principales factores de riesgo que favorecen la presencia de estas micosis son el daño pulmonar estructural y el compromiso inmunológico. **Caso clínico:** se presenta un caso de coinfección por *Aspergillus spp.* y *Coccidioides spp.* en un paciente con antecedentes de tuberculosis pulmonar y diabetes *mellitus*. El examen de esputo informó el aislamiento simultáneo de *Coccidioides spp.* y *Aspergillus spp.* **Conclusiones:** en pacientes con síntomas respiratorios y antecedente de tuberculosis y secuelas fibrocavitarias es fundamental descartar inicialmente una recidiva tuberculosa, pero al mismo tiempo investigar la presencia de hongos endémicos y oportunistas.

Palabras clave: coccidioidomicosis, aspergilosis, tuberculosis, secuela.

INTRODUCTION

Pulmonary tuberculosis is the most frequent cause of pulmonary cavities[1] and is recognized as a predisposing factor for colonization by *Aspergillus spp.*, a severe and life-threatening complication.[2] However, pulmonary coccidioidomycosis can present similar clinical and radiographic patterns, especially in immunocompromised patients.[3]

Correspondence:
MSP Rafael Laniado-Laborín
E-mail: rlaniado@uabc.edu.mx

Received: 04-II-2022; accepted: 04-V-2022.

How to cite: Flores-Acosta R, Félix-Ponce M, Jiménez-Gracia AI, Laniado-Laborín R. Coccidioidomycosis and aspergillosis in a patient with pulmonary tuberculosis sequelae. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 141-143. https://dx.doi.org/10.35366/108502

This report describes a case of coexistence of *Coccidioides spp.* and *Aspergillus spp.* in a patient with a history of diabetes *mellitus* and fibrocavitary sequelae from pulmonary tuberculosis, highlighting the relevance of comorbidity due to endemic or opportunistic mycoses in immunocompromised patients.

CLINICAL CASE

48-year-old Mexican woman, diabetic with poor metabolic control (central glycemia 265 mg/dL); two years earlier, she was diagnosed with pulmonary tuberculosis receiving treatment and discharged as cured.

She developed night sweats, cough, hemoptysis, and weight loss one year later. Her sputum smear microscopies are reported negative for acid-fast bacilli, so she is referred to the Tuberculosis Clinic at the Tijuana General Hospital for tuberculosis molecular and phenotypic diagnostic tests. Smear microscopy, Xpert® MTB/RIF test (Cepheid, Sunnyvale, CA), and cultures (MGIT® BD, Franklin Lakes,

NJ, and Lowenstein Jensen) are reported negative for tuberculosis.

The chest radiograph showed multiple bilateral thin-walled cavities, with an intracavitary mass in several of them. Chest computed tomography *(Figure 1A and 1B)* confirmed the findings and allowed the identification of a greater number of cavities with an intracavitary mass.

Sputum fungal culture showed the simultaneous isolation of *Coccidioides spp.* and *Aspergillus spp. (Figure 1C)*. The hospital unit does not have access to serology tests for these mycoses. She was started with itraconazole 300 mg every 12 hours, showing clinical improvement after a month of treatment.

DISCUSSION

The search in PubMed, Google Scholar, EMBASE, and the Cochrane Library did not yield reports on the simultaneous presence of *Coccidioides spp.* and *Aspergillus spp.* in patients with fibrocavitary sequelae of tuberculosis.

Residual lung damage even after successful treatment of pulmonary tuberculosis includes fibrocavitary lesions, bronchovascular distortion, emphysema, and bronchiectasis.[4]

The main risk factors that favor disease by these mycoses are a history of structural lung damage and immunocompromise. In our patient, residing in an endemic area of tuberculosis and coccidioidomycosis and being immunocompromised due to diabetes with poor metabolic control,[5] were the predisposing factors that favored the concomitant development of these mycoses.[6-8]

The patient was referred to the tuberculosis clinic, suspecting a tuberculosis relapse. However, based on the negative results of the phenotypic and genotypic tests for tuberculosis and the presence of multiple cavitations with an intracavitary mass, fungal sputum cultures were requested, suspecting colonization by *Aspergillus spp.*, which was indeed detected, reporting in addition, the unsuspected presence of *Coccidioides spp.*

Coccidioidomycosis is exclusive to the American continent, being endemic in the southwestern United States and northwestern Mexico,[9,10] where our patient lives. Aspergillosis is an opportunistic mycosis caused by the saprophytic soil fungus *Aspergillus spp.*, with *Aspergillus fumigatus* the most frequently identified species.[11]

The culture of respiratory samples is the study of choice for the diagnosis of coccidioidomycosis.[9]

Serologic tests identifying anticoccidial humoral antibodies (IgM and IgG) are an alternative method (and the most frequently used) for the diagnosis and prognosis of coccidioidomycosis.[10]

Aspergillosis has different clinical presentations, which frequently overlap. Chronic cavitary aspergillosis (CPA) usually shows multiple cavities that may or may not contain an aspergilloma, in association with pulmonary and systemic symptoms, as well as elevated inflammatory markers. Without treatment, these cavities increase in diameter and coalesce, developing pericavitary infiltrates, which a bronchopleural fistula can complicate.[12]

The diagnosis of CPA requires a combination of different criteria: a consistent appearance on radiological images, direct evidence of *Aspergillus* infection, an immune response to the fungus, and the exclusion of an alternative diagnosis. Patients with CPA are not usually immunosuppressed by HIV infection, chemotherapy, or immunosuppressive therapy.[12] Proven diagnosis of aspergillosis requires histopathological documentation of the infection, or a positive culture result

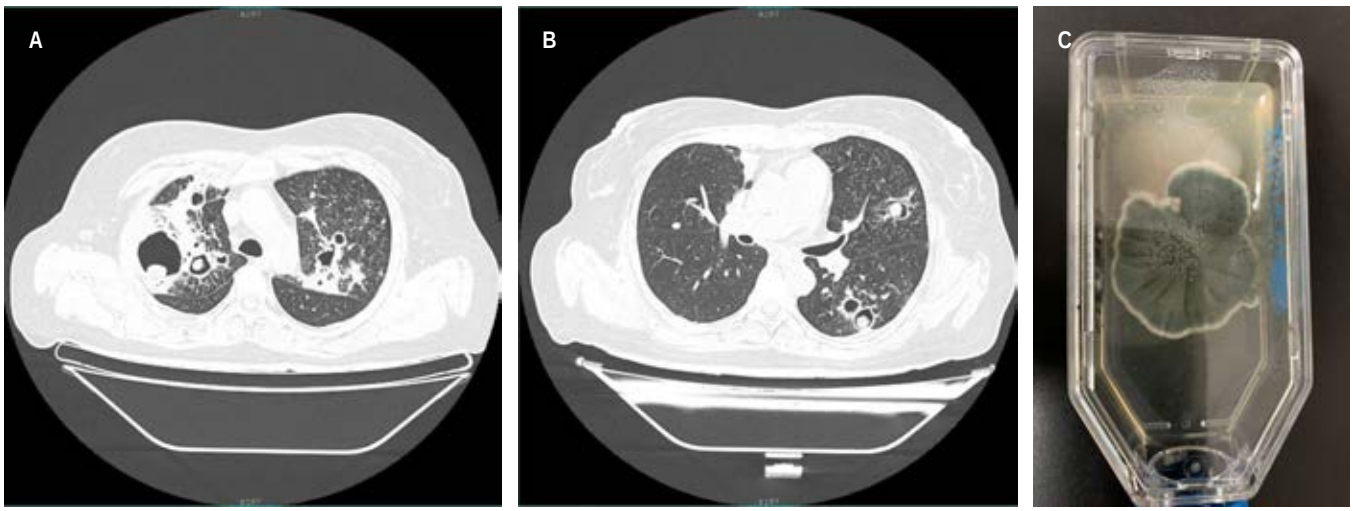

Figure 1: Chest axial tomography and culture. **A)** Multiple cavitations in both upper lobes with intracavitary mass in the right upper lobe lesions. **B)** Left lower lobe cavitation with intracavitary mass. **C)** Culture in Sabouraud medium showing simultaneous growth of *Coccidioides spp.* and *Aspergillus spp.*

from a sample taken from a sterile site.[11] Additionally, the detection of galactomannan (GM) in plasma should support the diagnosis of aspergillosis.[13] In our case, isolation of *Aspergillus* was from a non-sterile sample, and it must be classified as probable aspergillosis infection based on the predisposing factors, suggestive clinical and tomographic data, and mycological evidence.[7,8]

The presence of *Coccidioides* spherules in respiratory samples always represents disease, while the presence of *Aspergillus* can be associated with disease or colonization.[12,14]

CONCLUSIONS

In patients with tuberculosis sequelae with respiratory symptoms, tuberculosis relapse should be initially ruled out, and opportunistic and endemic fungi such as *Aspergillus spp.* and *Coccidioides spp.* should be considered in the differential diagnosis algorithm.

REFERENCES

1. Nicolás-Sánchez FJ, Merino-Laborda MT, Espinel ML, Canela-Cardona M. De tuberculosis a aspergiloma pulmonar. A propósito de un caso. An Med Interna. 2004;21:53-54.
2. Bongomin F. Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: an emerging public health concern. PLoS Pathog. 2020;16:1-6. doi: 10.1371/journal.ppat.1008742.
3. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-tuberculosis lung disease: clinical review of an under-recognised global challenge. Respiration. 2021;100(8):751-763. doi: 10.1159/000512531.
4. De la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(7):808-810. doi: 10.5588/ijtld.14.0983.
5. Silva-Hernández A, Barbachano-Rodríguez E, Alanís-Miranda P, González-Martínez M, Portales-Castanedo A. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis en dos pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;48:447-452.
6. Hernández-Solís A, Camerino-Guerrero A, Colín-Muñoz Y, Bazán-Cuervo S, Cícero-Sabido R, Reding-Bernal A. Micosis pulmonares en pacientes con diabetes mellitus. Características clínicas y factores de riesgo. Rev Iberoam Micol. 2020;37:53-57. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.04.002
7. Méndez-Tovar LJ, Mejía-Mercado JA, Manzano Gayoso P, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Silva-González I. Frecuencia de micosis invadidas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54:581-587.
8. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. Enferm Infecc Microbio Clin. 2012;30:201-208. doi: 10.1016/j.eimc.2011.12.005.
9. Negroni R, Arechavala A, Maiolo E. Coccidioidomicosis. Med Cutan Iber Lat Am. 2010;38:179-188.
10. Ampel NM. The diagnosis of coccidioidomycosis. F1000 Med Rep. 2010;2:2. doi: 10.3410/M2-2.
11. Avilés Robles MJ, Mendoza Camargo FO, Romero Baizabal BL, Serrano Bello CA, Ortega Riosvelasco F. Aspergilosis diseminada por *Aspergillus flavus* en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(5):370-381. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2017.05.003
12. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, *et al*. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J. 2016;47(1):45-68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
13. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, *et al*. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
14. Hernandez H, Erives VH, Martinez LR. Coccidioidomycosis: epidemiology, fungal pathogenesis, and therapeutic development. Curr Trop Med Rep. 2019;6(3):132-144. doi: 10.1007/s40475-019-00184-z.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest regarding this publication.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Caso clínico
doi: 10.35366/108503

Criptococoma pulmonar gigante en paciente inmunocompetente: reporte de caso

Giant lung cryptococcoma in immunocompetent patient: case report

Laura Mestre-Orozco,* Rosa María Vicuña-González,*
Freddy Rafael Domínguez-Sosa,* Julio César López-Valdés*

* Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX. México.

RESUMEN. La criptococosis pulmonar es una entidad poco frecuente, cuya epidemiología en México no se encuentra del todo descrita. Se presenta como complicación de la infección por VIH u otros cuadros de inmunosupresión. Se expone el caso de un hombre joven, inmunocompetente, quien inició con manifestaciones neurológicas y se evidenció un criptococoma pulmonar gigante. Este caso representa un ejemplo habitual de la criptococosis pulmonar, cuyo inicio clínico suele ser incipiente hasta presentar manifestaciones sistémicas asociadas con la infección. La particularidad del caso aquí descrito se relaciona a que aun sin presentar inmunocompromiso, la afectación pulmonar fue importante y hubo progresión a meningitis con déficit neurológico asociado, que llevó a complicaciones y resección pulmonar.

Palabras clave: criptococoma, gigante, pulmón, inmunocompetente.

ABSTRACT. Lung cryptococcosis is a rare entity whose epidemiology hasn't been entirely reported in Mexico. It is frequently found as a complication of HIV or other cases of immunosuppression. We present a case of a young immunocompetent man who debuted with neurological manifestations and was later found to have a giant lung cryptococcoma. This is a particularly interesting case because although the clinical manifestations were normal, the patient was not immunocompromised and the lung damage was important with later development of meningitis that led to complications and a lung resection.

Keywords: cryptococcoma, giant, lung, immunocompetent.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis pulmonar es una entidad poco frecuente, cuya epidemiología en México no se encuentra del todo descrita; sin embargo, acorde a datos proporcionados por Carrada BT *et al*,[1] en México, se aisló el hongo en 20.7% de las muestras de excremento de palomas en áreas urbanas; además, menciona que para 1970 se registraron sólo 25 casos de criptococosis en los hospitales de concentración del Distrito Federal (hoy Ciudad de México).

Por otra parte, menciona 13 casos confirmados tras el estudio histopatológico *post mortem* de un total de 22,088 estudios *post mortem* (0.59 diagnósticos por 1,000). Ahora bien, se debe recordar que con frecuencia se presenta como complicación de la infección por VIH u otros cuadros de inmunosupresión (leucemia, uso de glucocorticoides, entre otros), es así como los casos aislados en pacientes inmunocompetentes son considerados aún de mayor escasez.[2] Por otra parte, el cuadro clínico en pacientes inmunocompetentes suele ser de inicio pulmonar con posterior extensión al sistema nervioso central (meningitis).[3] A continuación, se expone el caso de un hombre joven, inmunocompetente, quien presentó una clínica incipiente cuyo inicio fue a través de manifestaciones neurológicas y en quien se evidenció un criptococoma pulmonar gigante.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 23 años, originario de Oaxaca y residente de Monterrey, Nuevo León; convivencia con animales positiva a razón de palomas urbanas, sin otros antecedentes de importancia. Inició cuatro días posterior a la aplicación de la segunda dosis de la vacuna contra el virus SARS-CoV-2 con cefalea de intensidad moderada

Correspondencia:
Dra. Laura Mestre-Orozco
Correo electrónico: laura.mestre.orozco@gmail.com

Recibido: 09-III-2022; aceptado: 27-V-2022.

Citar como: Mestre-Orozco L, Vicuña-González RM, Domínguez-Sosa FR, López-Valdés JC. Criptococoma pulmonar gigante en paciente inmunocompetente: reporte de caso. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 144-146. https://dx.doi.org/10.35366/108503

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 144-146

a severa, de tipo opresiva, la cual no presentó irradiaciones y sin mejoría al consumo de analgésicos; tras dos días de evolución se agregó inestabilidad a la marcha, así como alucinaciones visuales y crisis convulsivas de tipo tónico clónico.

Acudió a unidad hospitalaria en donde se realizó tomografía simple de cráneo, en la cual se evidenció presencia de múltiples lesiones circunscritas de distribución heterogénea en ambos hemisferios del cerebro. Se realizaron estudios de laboratorio, consistentes en pruebas serológicas para anticuerpos contra VIH, VHB y VHC, las cuales fueron negativas. Se inició tratamiento con anfotericina B deoxicolato de 100 mg cada 24 horas intravenoso y fluconazol de 100 mg cada 12 horas vía oral, con mejoría clínica tras su administración; no obstante, presentó disminución de la agudeza visual de forma progresiva, así como cuadros febriles de repetición.

Se realizó tomografía simple de tórax pulmonar *(Figura 1A y 1B)*, la cual mostró lesión lobar inferior izquierda. Tras tres días sin mejoría, se realizó toracotomía posterolateral y lobectomía inferior izquierda en donde se reportó consolidación amarilla blanquecina de 10 × 10 cm en lóbulo inferior, lóbulo superior sin alteraciones *(Figura 1C)*. Se realizaron tinciones de PAS, Grocott y mucicarmín, observando abundantes *Cryptococcus* en todo el parénquima pulmonar *(Figura 2)*.

El paciente se egresó tras 27 días de estancia, con manejo ambulatorio y esquema antifúngico hasta nueva evaluación.

DISCUSIÓN

El caso previamente mencionado representa un ejemplo habitual de la criptococosis pulmonar, cuyo inicio clínico suele ser incipiente hasta presentar manifestaciones sistémicas asociadas con la infección; sin embargo, la particularidad del caso aquí descrito se relaciona a que aun sin presentar inmunocompromiso, la afectación pulmonar fue importante y hubo progresión a meningitis con déficit neurológico asociado que llevó a complicaciones y resección pulmonar. Si bien, no nos fue posible determinar la asociación, en relación con la aplicación de la segunda dosis de la vacuna, en cierta forma la evidencia presentada y el inicio de forma abrupta tras la aplicación de la misma puede conllevar una asociación relacionada al estado de inmunosupresión-inmunocompetencia.

Por otra parte, se ha descrito que cuando se trata de criptococosis aislada a pulmón el diagnóstico es relativamente bueno, empero, éste se ve drásticamente asociado a una mala evolución al tener extensión extrapulmonar, como en nuestro caso; siendo reportada hasta en 55% de mortalidad.[4] Las dimensiones del criptococoma expuesto son equiparables con el criptococoma pulmonar más grande publicado hasta la fecha: el caso de Menon A. *et al*[5] de 14 × 13 × 0.5 cm en un paciente masculino inmunocompetente de 48 años sin extensión extrapulmonar. En ese caso, el paciente tuvo un tiempo de evolución de dos años hasta ser intervenido por una lobectomía superior derecha con resolución del cuadro posteriormente. Al seguimiento de ocho meses no mostró recurrencia.

Debido a la baja incidencia de criptococosis en México, no hay un consenso sobre el esquema terapéutico.[6] Los pacientes inmunocompetentes con criptococosis pulmonar aislada tienen un excelente pronóstico sin ser necesario recibir terapia antifúngica o resección quirúrgi-

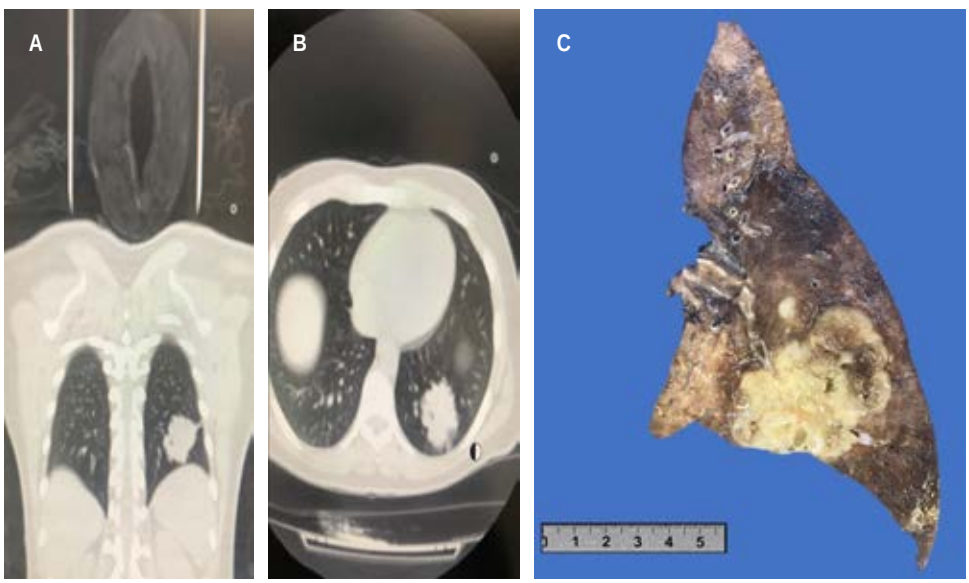

Figura 1:

A y B) Tomografía torácica con lesión de bordes difusos en lóbulo pulmonar inferior izquierdo homogénea hiperdensa. **C)** En el tercio inferior se observa una lesión nodular bien delimitada que mide 8.3 × 5.5 × 5.0 cm de color amarillo blanquecino, consistencia dura, con áreas de aspecto microquístico que contienen material de aspecto mucoide.

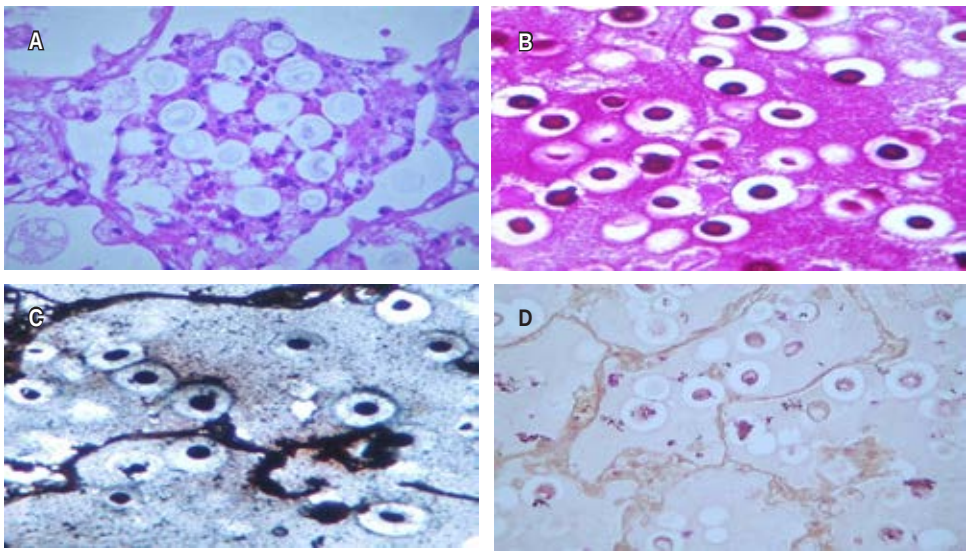

Figura 2:

Tinciones de H&E, PAS, Grocott y Mucicarmín que evidencian *Cryptococcus* en parénquima pulmonar y fagocitados por macrófagos.

ca, por lo cual en varias ocasiones se dejan únicamente en observación.[7] B. Saag *et al*[8] recomienda únicamente iniciar terapia antifúngica si el paciente es sintomático. Nadrous HF *et al*[9] siguen estas recomendaciones, así como indicar tratamiento cuando se presenta extensión extrapulmonar como en el caso del paciente que aquí se presenta. El tratamiento quirúrgico se debería considerar para casos con obstrucción de órganos vitales, anormalidades radiográficas persistentes, o casos refractarios a tratamiento después de un mes. En el caso del paciente que aquí se presenta, se decidió el tratamiento quirúrgico por el deterioro neurológico continuo sin respuesta al tratamiento antifúngico.

CONCLUSIONES

Este caso representa un ejemplo habitual de la criptococosis pulmonar, cuya particularidad está en su presentación en un paciente sin inmunocompromiso. Aun así fue importante su afectación tanto pulmonar como neurológica. Aunque no se pudo determinar una relación con la aplicación de la segunda dosis de la vacuna, en cierta forma la evidencia presentada y el inicio de forma abrupta tras la aplicación de la misma puede conllevar una asociación relacionada al estado de inmunosupresión-inmunocompetencia.

REFERENCIAS

1. Carrada BT. Criptococosis en la era del sida. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2003;50(1):33-40.
2. Haddad N, Cavallaro MC, Lopes MP, Fernandez JM, Laborda LS, Otoch JP, *et al*. Pulmonary cryptococcoma: a rare and challenging diagnosis in immunocompetent patients. Autops Case Rep. 2015;5(2):35-40.
3. Hsiao PJ, Cheng H, Kao YH, Wang YH, Chiu CC, Chiang WF, *et al*. Comparison of laboratory diagnosis, clinical manifestation, and management of pulmonary cryptococcosis: Report of the clinical scenario and literature review. Clin Chim Acta. 2022;524:78-83.
4. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, *et al*. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. AIDS. 2002;16(7):1031-1038.
5. Menon A, Rajamani R. Giant 'cryptococcoma' of the lung. Br J Dis Chest. 1976;70(4):269-272.
6. Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update. Curr Trop Med Rep. 2015;2(2):90-99.
7. Zhang B, Wang L, Qian B, Liu W, Shi H. Standard antifungal therapy for pulmonary cryptococcosis to improve prognosis. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):1281.
8. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, *et al*. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis. 2000;30(4):710-718.
9. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. Chest. 2003;124(6):2143-2147.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022

Mundo respiratorio

doi: 10.35366/108504

Congresos y contagios. Neumólogos como pacientes

Congresses and contagions. Pulmonologists as patients

José Luis Sandoval-Gutiérrez*

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas y Vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. Ciudad de México, México.

Citar como: Sandoval-Gutiérrez JL. Congresos y contagios. Neumólogos como pacientes. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 147-148. https://dx.doi.org/10.35366/108504

Adelante, adelante por este camino interminable que es la gran aventura de nuestra vida, la marcha de la humanidad.
«La marcha de la humanidad».
David Alfaro Siqueiros
(Figura 1)

Dentro de la formación profesional de un médico los congresos son parte de las acciones a tomar para recibir educación y actualización continua.

La pandemia del COVID-19 en los últimos meses provocó que la participación física se suspendiera y se popularizó lo que ya existía, pero no se había explotado a su máximo potencial, que es la asistencia virtual, este tipo de modalidad permitió que el intercambio académico no se mermara y que el conocimiento continuara con la difusión necesaria ante la situación de emergencia respiratoria presente.

El control y contención del mencionado padecimiento respiratorio mediante los nuevos manejos, vacunas, salud pública, etcétera, ha permitido que los congresos médicos vuelvan a ofertar la situación híbrida (asistencial/virtual), pero enfatizando la presencia física.

Nuestra sociedad neumológica tuvo su última reunión en presencia física prepandemia en la ciudad de Oaxaca en febrero de 2020, en el denominado MasterClass donde la participación es discreta en comparación al Congreso Nacional, posteriormente inician los primeros casos en nuestro país y existe la necesidad de suspender las reuniones 2020 y 2021, al igual que en el resto del mundo.

En el presente año 2022 se realizó la reunión MasterClass en la ciudad de Cabo San Lucas teniendo una gran asistencia, siendo el preámbulo ideal para el Congreso Nacional pendiente en la ciudad de Monterrey el pasado mes de junio, el mismo se realizó con gran éxito y participación de los asistentes.

El temor natural de los participantes era la posibilidad de un contagio por estar conviviendo por varios días con muchos colegas. El profesional se cuestionó sobre la necesidad de acudir o no a este evento, interrogándose: ¿Es correcto asistir? ¿No es exactamente lo que he recomendado a mis pacientes, el no estar en reuniones concurridas? ¿Es una decisión responsable? ¡Tanto que me he cuidado! Agregando todas las situaciones anexas como el haber visto pacientes y/o familiares internarse, complicarse y morir.

Aquí la pregunta lógica será: ¿Por qué hay congresos médicos presenciales? La respuesta podría ser, porque la vida sigue su curso como la ciencia, la medicina, y los profesionales no son ajenos a la misma.

Antes que las sociedades científicas reiniciaran actividades asistenciales una gran cantidad de establecimientos como cines, teatros, restaurantes, escuelas, deportivos, centros de espectáculos, hoteles turísticos, etcétera, ya lo hacían. ¿Y por qué? Porque las autoridades en salud lo permitieron con evaluación de los especialistas a cargo.

Al convivir con los colegas extranjeros, sobre todo los de Norteamérica y Europa, comentan que el no uso de mascarillas ni medidas de protección en sus respectivos países son la regla en comparación a lo que tenemos en nuestro país.

Se recomendó por los organizadores del congreso, la realización de una prueba para determinación del virus SARS-CoV-2 previa a la presencia del mismo y la posibilidad de realización del estudio de laboratorio en las instalaciones del curso.

Era obligatorio portar la mascarilla en todas las actividades, había presencia de gel antibacterial en las entradas del sitio, además se dio un dispositivo similar en las maletas de inscripción, en el área comercial, dentro de los regalos a los asistentes, se daban soluciones de las mismas características. Aquí se podrán hacer varios cuestionamientos: ¿Qué más faltó hacer? ¿Se podría planear algo mejor? Probablemente siempre hay puntos de mejora, pero se hizo lo necesario y lo recomendado; hasta el momento, la cantidad de contagios no rebasa el 5% del total de los asistentes.

Cabe mencionar que en el MasterClass realizado en Baja California Sur no hubo un número significativo de detección de casos COVID-19 asociados a la asistencia del mismo, claro se puede argumentar que la cantidad de los participantes fue menor que los del Congreso Nacional, pero hay que enfatizar que el mismo se realizó meses previos a la conferencia en Monterrey, donde la presencia de la pandemia aún tenía su acción.

En este año hemos presenciado la quinta ola de esta situación emergente en nuestra nación, desgraciadamente se traslapó con el mes de la reunión nacional, pero por fortuna no hay datos de severidad de infectados que hayan requerido de

Figura 1: Mural «La marcha de la humanidad». David Alfaro Siqueiros. Disponible en: https://www.pinterest.es/pin/473440979550239251/

Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 147-148

atención intrahospitalaria, manejándose de forma ambulatoria.

La situación donde el especialista en salud respiratoria debía retomar su vida académica en algún momento, después de dos años, el lugar fue en Monterrey.

Nos toca como sociedad y profesionales darles seguimiento a todas estas situaciones; en dos años cumpliremos 85 años como colegio médico, hemos sobrevivido varias pandemias, siendo la «peste blanca» como se denominaba a la tuberculosis pulmonar la que originó la formación de la misma.

¡Seguiremos adelante!

Con la participación y apoyo de todos, para el beneficio de nuestros pacientes.

Correspondencia:
Dr. José Luis Sandoval-Gutiérrez
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Ciudad de México, México.
Correo electrónico:
sandovalgutierrez@gmail.com

NCT
Neumología y Cirugía de Tórax
Vol. 81 - Núm. 2 / Abril-Junio 2022
Mundo respiratorio
doi: 10.35366/108505

Dr. Antonio Soda Merhy. Reconocimiento al Mérito Académico Dr. Jaime Villalba Caloca 2022, INER

Dr. Antonio Soda Merhy. Recognition of Academic Merit Dr. Jaime Villalba Caloca 2022, INER

Armando Castorena-Maldonado*

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

Citar como: Castorena-Maldonado A. Dr. Antonio Soda Merhy. Reconocimiento al Mérito Académico Dr. Jaime Villalba Caloca 2022, INER. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 149. https://dx.doi.org/10.35366/108505

El Dr. Antonio Soda Merhy *(Figura 1)* nació en la Ciudad de México el 28 de diciembre de 1940. Estudió medicina y posteriormente la especialidad en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello con reconocimiento de la Facultad de Medicina de la UNAM. Se casó con Doña Rocío González de Soda con quien formó una familia de tres hijos: Antonio, Anuar y Yamil. El Dr. Soda fue médico adscrito al Departamento de Otorrinolaringología del Hospital General del Centro Médico «La Raza» del Instituto Mexicano del Seguro Social (1970-1982). Al Instituto Nacional de Enfermedades Pulmonares llegó en 1980 como una estrategia clave para su trasformación en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, INER. Inició como especialista interconsultante y en menos de una década logró formar el servicio de otorrinolaringología y posteriormente el departamento de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, lo que incluyó la apertura del curso de especialización y la formación de la primera generación de especialistas con aval de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El Dr. Soda ha dado cumplimiento a las encomiendas fundamentales de nuestro instituto como la atención médica de alta especialidad, ha formado los recursos humanos del mejor nivel que ejercen la especialidad desde la frontera norte del país hasta el cono sur de nuestra América Latina. Influyó en la investigación aplicada que impactó con varios trabajos que se siguen citando en los textos internacionales de la especialidad. Siempre le ha caracterizado su naturaleza institucional de alto nivel, lo que le llevó a lograr múltiples distinciones de orden nacional e internacional, entre las que destacan: miembro de la Academia Nacional de Medicina, de la Academia Mexicana de Cirugía, de la *American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Ex-Coordinador del Comité Académico de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de la Facultad de Medicina UNAM y fue Coordinador del Comité de Educación Médica del Hospital Ángeles Lomas y Presidente de la Sociedad y Consejos Mexicanos de la especialidad. Además, ha recibido cerca de 30 distinciones y reconocimientos: Vocal de la Junta de Gobierno del Hospital General «Dr. Manuel Gea González» (1998-2002), Al mérito universitario por 40 años de servicios académicos, UNAM (2012), A la trayectoria en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (2014), Premio Ángeles 2014 (que otorga el Grupo Ángeles Servicios de Salud y la Academia Nacional de Medicina), el Premio Biblos al Mérito 2019 y fundador del Grupo Iberoamericano de Implantes Cocleares y Ciencias Afines (GICCA). Todo esto podría ser suficiente para reconocer la labor del Dr. Soda, pero quiero agregar el último apunte sobre lo que quizás tenga más impacto para la comunidad médica y para nuestro país, el Programa Nacional de Implantes Cocleares iniciado bajo su liderazgo en 1999. Este programa ha significado la oportunidad de rehabilitar a niños provenientes de familias de bajos recursos y en condición de una las discapacidades de mayor aislamiento y sin posibilidades de vida plena, la sordera. Al día de hoy, este programa sigue vistiendo de liderazgo a nuestro instituto. Con base en todo este bagaje, el Dr. Soda es considerado por sus pares como uno de los pilares de la especialidad en nuestro país.

Figura 1: Dr. Antonio Soda Merhy.

Correspondencia:
Dr. Armando Castorena-Maldonado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.
Correo electrónico:
armando_iner@yahoo.com.mx

Contenido

81 CONGRESO NACIONAL DE NEUMOLOGÍ

SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

13 AL 17 JUNIO 2023

VERACRUZ

WWW.SMNYCT.ORG

btc