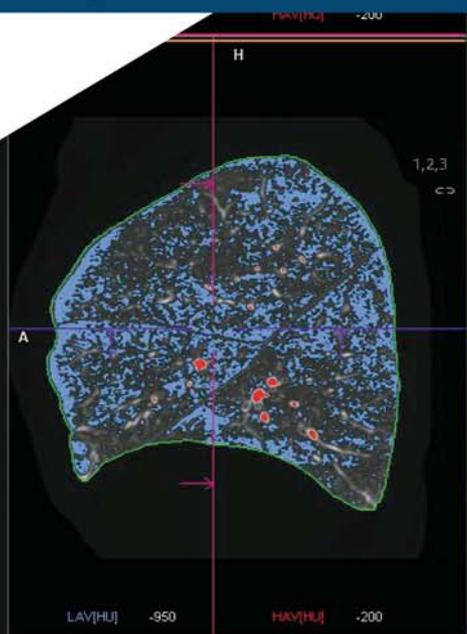




# NCT

Neumología y Cirugía de Tórax

## Imagen pulmonar funcional en los fenotipos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una visión complementaria



### ARTÍCULOS ORIGINALES

- Repetibilidad y reproducibilidad de la capacidad inspiratoria medida por espirometría y por pletismografía corporal
- Diferencias por sexo en enfermedad pulmonar causada por micobacterias diagnosticada en el INER en el período 2016-2018

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Estereología pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exploración funcional pulmonar por imagen
- Importancia de la proteína antimicrobiana bactericida que aumenta la permeabilidad en enfermedades respiratorias

### MUNDO RESPIRATORIO

Dr. Jules Arthur Peter Pare. A una década de su partida  
José Luis Sandoval-Gutiérrez



# 82 CONGRESO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX



*Centro de Convenciones William O. Jenkins*

**13 A 17 DE MARZO 2024**

PUEBLA, PUE. MÉXICO

- **Invitados internacionales**
- **Simposios**
- **Cursos**
- **Talleres de Alta Especialidad**
- **Presentaciones de la Industria**
- **Networking profesional**

Cinco días de actividad científica específicamente  
vinculada a la **Salud Respiratoria**



**¡Contamos contigo!**

<https://www.congresoneumologia2024.mx/>



Se entregará constancia de participación en esta actividad,  
sin valor en puntos de CNN

## Neumología y Cirugía de Tórax

www.revistanct.org.mx

### Revista oficial de:

Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

### Editor en jefe

Juan Carlos Vázquez García  
*Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas/Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax*

### Editoras asociadas

#### Neumología:

Renata Báez Saldaña  
*Servicio Clínico 3, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*

#### Neumología pediátrica:

María del Carmen Cano Salas  
*Subdirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*

#### Cirugía de tórax:

Francina Valezka Bolaños Morales  
*Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*

### Consejo editorial

José Rogelio Pérez Padilla  
*Investigación en Tabaquismo y EPOC, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*

Patricio Santillán Doherty  
*Comisión Nacional de Bioética, Secretaría de Salud, México*

Andrés Palomar Lever  
*Centro Médico ABC, Ciudad de México*

Mayra Edith Mejía Ávila  
*Clínica de Enfermedades Intersticiales del Pulmón, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*

Mario Vargas Becerra  
*Investigación en Hiperreactividad Bronquial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*

### Editoras asistentes

Irene Sánchez Cuahutitla  
V. Beatriz Ayala Robles  
*Oficina de la Biblioteca y Editorial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*

### Arte y diseño de portada

Diana Beatriz Campos Puebla  
Emma Samantha González Benítez  
*Oficina de Audiovisual, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas*

### Comité Editorial

Luis Felipe Alva López  
*Radiología e Imagen Molecular, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México*

Luis M. Argote Greene  
*Regional Director Thoracic and Esophageal Surgery Cleveland Clinic Florida Cleveland, USA*

Ivette Buendía Roldán  
*Laboratorio de Investigación en Envejecimiento y Enfermedades Fibrosantes, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*

Guillermo Careaga Reyna  
*Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General «Dr. Gaudencio Garza» CMN La Raza, IMSS. Ciudad de México*

José Luis Carrillo Alduenda  
*Clínica del Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*

Armando Castorena Maldonado  
*Subdirección Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*

Miguel Gaxiola Gaxiola  
*Laboratorio de Morfología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*

Laura Graciela Gochicoa Rangel  
*Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*

Alejandro Gómez y Gómez  
*Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Centro de Enfermedades Respiratorias (CERSLP), San Luis Potosí, México*

Julio Edgardo González Aguirre  
*Hospital Universitario, Universidad Nacional Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México*

Rogelio Jasso Victoria  
*Departamento de Investigación en Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*

Rafael Laniado-Laborín  
*Clínica y Laboratorio de Tuberculosis Hospital General Tijuana, Tijuana, México*

José Antonio Loaiza Martínez  
*Fundación de los Niños de las Californias, Hospital Infantil de las Californias, Tijuana, México*

Fernando Alfredo Mata Ávalos  
*Hospital Universitario José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México.*

Raúl Olmos Zúñiga  
*Unidad de Trasplante Pulmonar Experimental, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*

Luis Adrián Rendón Pérez  
*Servicio de Neumología, CIPTIR. Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México*

Mauricio Salcedo Vargas  
*Unidad de Investigación en Biomedicina y Oncología Genómica, Hospital de Gineco-Pediatría 3-A, OOAD Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México*

Christian Sánchez Castrillo  
*Hospital Vivian Pellas, Managua, Nicaragua*

Julio Sandoval Zárate  
*Centro Médico ABC, Ciudad de México*

Sarai del Carmen Toral Freyre  
*Escuela de Formación Técnica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*

Claudia Vargas Domínguez  
*PPD- Thermo Fisher, Medical Associate Director, Madrid, España*

Joaquín A. Zúñiga Ramos  
*Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México*



## 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*

### 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

### En internet indizada y compilada en:

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

**Imagen de portada:** consultar en este mismo número el artículo *Esterología pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exploración funcional pulmonar por imagen*.

La base de la imagen está disponible en: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=18138>

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, pre prensa, impresión y distribución por Graphimedica, S.A. de C.V. Tels: 55 8589-8527 al 31. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com

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

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

**Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil**  
<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

**Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM**  
<http://www.revbiomedicas.unam.mx>

**Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil**  
[http://www.unopar.br/bibli01/biologicas\\_periodicos.htm](http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm)

**Infodoctor (sitio de las Sociedades Médicas Españolas) con buscador y más de 3,000 ligas a revistas biomédicas**  
<http://www.infodoctor.org/revis.htm>

**LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal**  
<http://www.latindex.org/>

**Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)**  
<http://portal.revistas.bvs.br>

**Biblioteca del Instituto de Biotecnología, UNAM**  
<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

**Asociación Italiana de Bibliotecas, (AIB)**  
<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

**Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia**  
<http://bms.beniculturali.it/ejnl/index.php>

**Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza**  
[http://www.gfmer.ch/Medical\\_journals/Revistas\\_medicas\\_acceso\\_libre.htm](http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm)

**PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), UNAM.**  
<http://bielat.unam.mx>

**Medigraphic, Literatura biomédica**  
<http://www.medigraphic.org.mx>

**Google Académico**  
<http://scholar.google.com.mx/>

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

### EDITORIAL

- Imagen pulmonar funcional en los fenotipos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una visión complementaria**..... 5  
Rafael de Jesús Hernández-Zenteno, José Rogelio Pérez-Padilla

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- Repetibilidad y reproducibilidad de la capacidad inspiratoria medida por espirometría y por pletismografía corporal**..... 7  
Claudia Vargas-Domínguez, Juan Carlos Vázquez-García
- Diferencias por sexo en enfermedad pulmonar causada por micobacterias diagnosticada en el INER en el período 2016-2018**..... 14  
Luis G Sartillo-Mendoza, Claudia A Martínez-Sanabria, Eduardo Becerril-Vargas, Yolanda González, Esmeralda Juárez

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Esterología pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exploración funcional pulmonar por imagen** ..... 21  
Aloisia Paloma Hernández-Morales, Robinson Emmanuel Robles-Hernández, Juan Carlos Vázquez-García
- Importancia de la proteína antimicrobiana bactericida que aumenta la permeabilidad en enfermedades respiratorias**..... 29  
Silvia Guzmán-Beltrán, Heidi A Luna-Villagómez, César A Páez-Cisneros, Mayra A Santos-Méndez, Marcos E Reyes-Lazcano

### IDEAS Y PERSPECTIVAS

- Medicina respiratoria de sistemas**..... 36  
Luis Torre-Bouscoulet

### CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS

- Discinesia ciliar primaria. Causa de infecciones respiratorias recurrentes: serie de tres casos** ..... 38  
Elizabeth Leal-Jiménez, Brenda Aidé Avilés-Ramírez, Mariana Reyes-Rosales
- Fístula pancreaticopleural, una rara complicación del pseudoquiste pancreático. Presentación de dos casos**..... 42  
Sergio Luis Hernández-Padilla, Aleksander Eduardo Inocencio-Ocampo, Juan Carlos Vázquez-Minero
- Manejo de la vía aérea en paciente con fascitis necrosante cervical**..... 46  
David Josué Martínez-Sánchez, Luis Iván Waldo-Hernández, Paola Palomares-Capetillo, Juan Carlos Vázquez-Minero
- Tumor de células germinales mixtas extragonadal primario de mediastino. Reporte de caso** ..... 49  
Eduardo Sánchez-Zazueta, Kiyoshi Alejandro Miyagui-Adame, Ilse Lorenia Gamez-Sainz, Jesús Galaviz-Humo

### MUNDO RESPIRATORIO

- Dr. Jules Arthur Peter Pare. A una década de su partida** ..... 53  
José Luis Sandoval-Gutiérrez

## EDITORIAL

- Functional lung imaging in chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: a complementary vision** ..... 5  
Rafael de Jesús Hernández-Zenteno, José Rogelio Pérez-Padilla

## ORIGINAL ARTICLES

- Repeatability and reproducibility of inspiratory capacity measurement by spirometry and body plethysmography** ..... 7  
Claudia Vargas-Domínguez, Juan Carlos Vázquez-García
- Sex-associated differences in pulmonary disease caused by mycobacteria diagnosed at INER from 2016-2018** ..... 14  
Luis G Sartillo-Mendoza, Claudia A Martínez-Sanabria, Eduardo Becerril-Vargas, Yolanda González, Esmeralda Juárez

## REVIEW ARTICLES

- Pulmonary stereology in chronic obstructive pulmonary disease: pulmonary functional imaging examination** ..... 21  
Aloisia Paloma Hernández-Morales, Robinson Emmanuel Robles-Hernández, Juan Carlos Vázquez-García
- Role of the antimicrobial bactericidal permeability increasing protein in respiratory diseases** ..... 29  
Silvia Guzmán-Beltrán, Heidi A Luna-Villagómez, César A Páez-Cisneros, Mayra A Santos-Méndez, Marcos E Reyes-Lazcano

## IDEAS AND PERSPECTIVES

- Systems respiratory medicine** ..... 36  
Luis Torre-Bouscoulet

## CLINICAL CASES OF INTEREST

- Primary ciliary dyskinesia. Cause of recurrent respiratory infections: three case series** ..... 38  
Elizabeth Leal-Jiménez, Brenda Aidé Avilés-Ramírez, Mariana Reyes-Rosales
- Pancreaticopleural fistula, a rare complication of pancreatic pseudocyst. Presentation of two cases** ..... 42  
Sergio Luis Hernández-Padilla, Aleksander Eduardo Inocencio-Ocampo, Juan Carlos Vázquez-Minero
- Airway management in a patient with necrotizing cervical fasciitis** ..... 46  
David Josué Martínez-Sánchez, Luis Iván Waldo-Hernández, Paola Palomares-Capetillo, Juan Carlos Vázquez-Minero
- Primary extragonadal mixed germ cell tumor of the mediastinum. Case report** ..... 49  
Eduardo Sánchez-Zazueta, Kiyoshi Alejandro Miyagui-Adame, Ilse Lorenia Gamez-Sainz, Jesús Galaviz-Humo

## RESPIRATORY WORLD

- Jules Arthur Peter Pare MD. A decade after his departure** ..... 53  
José Luis Sandoval-Gutiérrez



# Imagen pulmonar funcional en los fenotipos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una visión complementaria

## Functional lung imaging in chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: a complementary vision

Rafael de Jesús Hernández-Zenteno,\* José Rogelio Pérez-Padilla\*

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

Respecto al artículo de revisión titulado «*Estereología pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exploración funcional pulmonar por imagen*» el cual expone y comenta las virtudes de algunas técnicas avanzadas de imagen y su asociación a variables clínicas y funcionales en un momento apropiado, en vista de las nuevas y viejas clasificaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) reavivadas y propuestas en la última versión del Reporte GOLD 2023.<sup>1</sup>

Dentro de la definición actual de la EPOC como una condición caracterizada por bronquitis/bronquiolitis y enfisema como las principales causas de obstrucción persistente, irreversible y progresiva de la vía aérea y, por lo tanto, siendo el instrumento tradicional de diagnóstico la espirometría posbroncodilatador de acuerdo al cociente volumen forzado espirado en el primer segundo sobre la capacidad vital forzada ( $FEV_1/CVF < 0.70$ ),<sup>1</sup> se ha observado que este criterio muestra limitaciones al no tener una alta sensibilidad en la población más joven menor de 50 años con un subdiagnóstico importante.<sup>2</sup>

Se ha analizado el desempeño de otras pruebas funcionales respiratorias, como la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que al compararse con la espirometría en fumadores predijo mejor la aparición de EPOC a mediano plazo.<sup>3</sup>

### Correspondencia:

**Dr. Rafael de Jesús Hernández-Zenteno**

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

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

**Citar como:** Hernández-Zenteno RJ, Pérez-Padilla JR. Imagen pulmonar funcional en los fenotipos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una visión complementaria. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (1):5-6. <https://dx.doi.org/10.35366/114222>

Con las nuevas técnicas avanzadas de imagen que han dado lugar a la estereología espacial (imágenes por secciones) y el gran desarrollo tecnológico de imágenes ya de tipo funcional (ventilación y perfusión pulmonar) en las que se han descrito cambios estructurales en sujetos con espirometrías normales y con EPOC<sup>4</sup> y que, además, muestran afectación en las otras pruebas de función pulmonar<sup>4</sup> y presentan el mismo nivel de síntomas que los individuos con EPOC,<sup>5</sup> creemos que este abordaje por imagen brindará datos y validará, en cierta forma, estas clasificaciones que han originado controversia, en si representan el preámbulo de la EPOC y si deben recibir algún tipo de intervención.<sup>1</sup>

La EPOC temprana (Early COPD)<sup>1</sup> en términos biológicos se refiere al inicio de los mecanismos (inflamatorios a nivel bioquímico y celular)<sup>6</sup> que conllevan las lesiones típicas de la enfermedad y que, se acepta, pueden estar presentes muchos años antes de declararse la obstrucción irreversible.<sup>7</sup> Este enfoque difiere y dista del inicio clínico temprano de los síntomas, de la limitación funcional y de las anomalías estructurales evidentes que pueden instalarse mucho después de los cambios iniciales preclínicos que se observan en los fumadores «sanos» (normal smokers).<sup>8</sup>

La imagen pulmonar funcional (IPF) o estereología permitirá aclarar cómo se van gestando estos daños estructurales y asociarlos a parámetros inflamatorios, como el dilema de los fumadores con espirometría normal que muestran varias formas de fenotipos<sup>8</sup> comentados en el reporte GOLD 2023<sup>1</sup> y que merecen ser discutidos desde este punto de vista.

La EPOC leve (Mild COPD) no debe interpretarse como una etapa temprana de la enfermedad en personas jóvenes, sino meramente como un grado de severidad que puede ocurrir a cualquier edad y progresar o no con el tiempo.<sup>9</sup> En este caso, los potenciales hallazgos de tipo estereológico

tendrían más congruencia porque de hecho ya existe un nivel de obstrucción, aunque sea leve.

La EPOC juvenil (Young COPD) puede incluir pacientes que nunca alcanzaron en su juventud una función pulmonar máxima normal o que inician una declinación funcional prematura por infecciones en la infancia; no necesariamente debe ser una enfermedad leve, más bien puede tener un impacto importante en la salud.<sup>10</sup> En este fenotipo se esperaría encontrar cambios morfológicos de las vías aéreas y de atrapamiento por densitometría, así como cambios incipientes funcionales de difusión y perfusión que requieren ser definidos.

La preEPOC es donde se tienen síntomas y anomalías estructurales o funcionales detectables en presencia de espirometría normal, que puede o no desarrollar obstrucción crónica (EPOC) con el tiempo.<sup>11</sup> El término pre-EPOC no significa forzosamente evolucionar hacia la enfermedad; la IPF, el comportamiento de la difusión y perfusión, los cambios de vía aérea y la densitometría deben abonar para definir y predecir aquellos casos que se convertirán en pacientes.

Finalmente, el PRISm (*preserved ratio impaired spirometry*) describe un  $FEV_1/FVC \geq 0.7$  pero un  $FEV_1 < 80\%$  pos-broncodilatador; en una buena proporción de pacientes, sino es que en la mayoría, se asocia al desarrollo de EPOC con el tiempo; y entre más lesiones estructurales se observan en la tomografía computarizada (TC) de tórax, mayor el riesgo de instalación de EPOC.<sup>12</sup> En esta situación, el reto es demostrar el posible beneficio de un tratamiento sobre los cambios funcionales por IPF demostrados; quizá esta condición es la que involucra más alteraciones estructurales que influyen en la conversión a EPOC.

Por todas estas reflexiones, la estereología o IPF abre un portal complementario a las pruebas de función pulmonar tradicionales al conocer la volumetría, el atrapamiento aéreo mediante el análisis densitométrico, la morfología de las vías aéreas (engrosamiento de la pared y el área de la luz bronquial), así como otras técnicas funcionales para valorar la ventilación, la difusión y la perfusión mediante la TC de energía dual, TC de perfusión multidetector, resonancia magnética de perfusión (con xenón, helio y kriptón), tomografía por emisión de positrones (PET) y TC por emisión de fotón único (SPECT), en definitiva darán mayor información para el estudio y abordaje de los fenotipos y clasificaciones en donde existen huecos en la historia natural y donde la espirometría no termina de definir qué debemos hacer.

## REFERENCIAS

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2023;61(4):2300239. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
2. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax.* 2007;62(3):237-241. Available in: <https://doi.org/10.1136/thx.2006.068379>
3. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, Crystal RG. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1589-1597. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.02377-2014>
4. Raouf S, Shah M, Braman S, Agrawal A, Allaqaband H, Bowler R, et al. Lung Imaging in COPD Part 2: Emerging Concepts. *Chest.* 2023;164(2):339-354. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.02.049>
5. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al; SPIROMICS Research Group. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1811-1821. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505971>
6. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012;7(5):e37483. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>
7. Petty TL. COPD in perspective. *Chest.* 2002 May;121(5 Suppl):116S-120S. doi: 10.1378/chest.121.5\_suppl.116s.
8. Hernández-Zenteno RJ, Flores-Trujillo F, Vázquez-Cortés JJ, Monteros-Sánchez CEL, Cosío MG. Symptomatic and asymptomatic smokers without airflow obstruction: a new clinical entity? *Rev Invest Clin.* 2019;71(1):64-69. Available in: <https://doi.org/10.24875/ric.18002648>
9. Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1248-1256. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmra1900475>
10. Sanchez-Salcedo P, Divo M, Casanova C, Pinto-Plata V, de-Torres JP, Cote C, et al. Disease progression in young patients with COPD: rethinking the Fletcher and Peto model. *Eur Respir J.* 2014;44(2):324-331. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.00208613>
11. Han MK, Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(4):414-423. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3328pp>
12. Fortis S, Comellas A, Kim V, Casaburi R, Hokanson JE, Crapo JD, et al. Low FVC/TLC in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) is associated with features of and progression to obstructive lung disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):5169. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61932-0>



# Repetibilidad y reproducibilidad de la capacidad inspiratoria medida por espirometría y por pletismografía corporal

## Repeatability and reproducibility of inspiratory capacity measurement by spirometry and body plethysmography

Claudia Vargas-Domínguez,\* Juan Carlos Vázquez-García\*

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

**RESUMEN. Introducción:** la variabilidad entre mediciones de capacidad inspiratoria (IC) por pletismografía o espirometría no han sido completamente descritas. El objetivo de este estudio fue describir la repetibilidad entre las diferentes maniobras de IC medida por espirometría lenta y su reproducibilidad comparada con pletismografía corporal. **Material y métodos:** se trata un estudio descriptivo, transversal y prospectivo de una muestra de adultos sanos, quienes completaron mediciones de IC por espirometría lenta por dos maniobras diferentes y por medio de pletismografía corporal. **Resultados:** se incluyeron un total de 49 participantes (27 hombres y 22 mujeres) con una edad promedio de  $33.2 \pm 8.3$  años (26 a 65 años). La repetibilidad de la IC fue  $\leq 150$  mL en 96% de los sujetos para las maniobras de espirometría, mientras que para la pletismografía fue de 78% de los participantes. La correlación ( $r$  de Pearson) fue de 0.95 entre las maniobras de espirometría lenta y de 0.87 y 0.88 comparado con pletismografía. La concordancia entre mediciones mostró errores potenciales de hasta de 576 mL entre espirometría y de hasta 936 mL con pletismografía. **Conclusiones:** la medición de IC medida por espirometría lenta alcanzó una repetibilidad de 150 mL o menos en 96% de los participantes, mientras que por pletismografía fue sólo en 78% y con errores potenciales cercanos a un litro comparado con pletismografía. Este estudio soporta la recomendación vigente de repetibilidad de 150 mL para la medición de IC espirométrica.

**Palabras clave:** capacidad inspiratoria, espirometría, repetibilidad.

### Abreviaturas:

dV = diferencia de volumen.  
EELV = volumen pulmonar al final de la espiración (end expiratory lung volumen).  
EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en un segundo (forced expiratory volumen in one second).

**ABSTRACT. Introduction:** the variability between measurements of inspiratory capacity (IC) by spirometry or plethysmography have not been completely described. The objective of this study was to describe the repeatability between the different IC maneuvers measured by slow spirometry and its reproducibility compared with body plethysmography. **Material and methods:** this is a descriptive, cross-sectional and prospective study of a sample of healthy adults who completed IC measurements by slow spirometry by two different maneuvers and by body plethysmography. **Results:** a total of 49 participants (27 men and 22 women) with a mean age of  $33.2 \pm 8.3$  years (26 to 65 years) were included. The repeatability of the IC was  $\leq 150$  mL in 96% of the subjects for spirometry maneuvers while for plethysmography it was 78% of the participants. The correlation (Pearson's  $r$ ) was 0.95 between slow spirometry maneuvers and 0.87 and 0.88 compared with plethysmography. The agreement between measurements showed potential errors of up to 576 mL between spirometry and up to 936 mL with plethysmography. **Conclusions:** the IC measurement by slow spirometry reached a repeatability of 150 mL or less in 96% of the participants, while by plethysmography it was only in 78% with potential errors close to one liter compared to plethysmography. This study supports the current recommendation of repeatability of 150 mL for the IC measurement by spirometry.

**Keywords:** inspiratory capacity, spirometry, repeatability.

FRC = capacidad residual funcional (functional residual capacity).  
FRC<sub>pleth</sub> = FRC pletismográfica.  
FVC = capacidad vital forzada.  
IC = capacidad inspiratoria (inspiratory capacity).  
RV = volumen residual.  
TLC = capacidad pulmonar total.  
VC = capacidad vital.

### Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Vázquez-García

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

Correo electrónico: drjcvazquez@gmail.com

Recibido: 08-VIII-2023; aceptado: 18-VIII-2023.

**Citar como:** Vargas-Domínguez C, Vázquez-García JC. Repetibilidad y reproducibilidad de la capacidad inspiratoria medida por espirometría y por pletismografía corporal. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (1):7-13. <https://dx.doi.org/10.35366/114223>

## INTRODUCCIÓN

La capacidad inspiratoria (*inspiratory capacity* o IC) es el volumen máximo de aire que se puede inhalar de forma continua desde un punto al final de una espiración normal (volumen corriente) hasta un punto de máxima inhalación o capacidad pulmonar total (TLC, por sus siglas en inglés).<sup>1,2</sup> El punto inicial de inspiración de la IC corresponde a la capacidad residual funcional (*functional residual capacity* o FRC), es un volumen estático que también se denomina volumen pulmonar al final de la espiración (*end expiratory lung volumen* o EELV). En pacientes con limitación del flujo de aire espiratorio por neumatías obstructivas, el EELV está determinado por la constante de tiempo, el volumen corriente y el tiempo espiratorio.<sup>3</sup> Los cambios en cualquiera de estas variables que aumentan el EELV producen una disminución de la IC. Esto es funcionalmente relevante porque la IC representa una reserva para el volumen corriente y, por lo tanto, para la ventilación minuto en condiciones de ejercicio.<sup>4</sup> La medición de IC se ha utilizado con frecuencia con fines de investigación; puede ser incluso más sensible que el volumen espiratorio forzado en un segundo (*forced expiratory volumen in one second* o FEV<sub>1</sub>) para la cuantificación de la mejora funcional tras diversas intervenciones terapéuticas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La IC predice la hiperinflación dinámica y las limitaciones del ejercicio,<sup>5-7</sup> se correlaciona significativamente con síntomas como la disnea, la respuesta a los broncodilatadores y la tolerancia al ejercicio.<sup>6,8-17</sup> La IC se ha utilizado como indicador de mejora en programas de rehabilitación pulmonar que involucran las extremidades superiores e inferiores, con o sin oxigenoterapia,<sup>18-20</sup> en ventilación mecánica no invasiva<sup>21</sup> y en cirugía de reducción de volumen.<sup>22</sup> Asimismo, la IC se ha utilizado para definir la hiperinsuflación pulmonar como la relación IC/TLC por debajo de 25%. Conceptualmente, este índice representa la fracción pulmonar inspiratoria y se ha descrito como un importante predictor de mortalidad en pacientes con EPOC.<sup>23</sup> La IC puede ser medida tanto por capacidad vital (VC) como por pletismografía corporal. Aunque la repetibilidad y reproducibilidad de la IC no ha sido completamente explorada, los estándares internacionales de las Sociedades Americana y Europea (ATS/ERS) recomiendan una repetibilidad de IC menor de 150 mL o menos con base en la experiencia del grupo y apegado a buenas prácticas.<sup>2</sup> El objetivo de este estudio fue describir la repetibilidad y reproducibilidad de las diferentes maniobras de medición de IC, tanto por espirometría lenta como por pletismografía corporal en una muestra de adultos sanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo con una muestra por conveniencia, de acuerdo a la disponibilidad

del laboratorio de función pulmonar para los estudios de los participantes, quienes fueron sujetos sanos; en su mayoría trabajadores de la institución, mayores de 18 años, sin historia de enfermedad respiratoria aguda o crónica, sin síntomas respiratorios y sin antecedente de tabaquismo activo (menos de 400 cigarrillos a lo largo de su vida); todos firmaron consentimiento informado para el estudio. Se eliminaron a aquellos sujetos que no fueron capaces de realizar maniobras aceptables de la espirometría forzada, espirometría lenta o pletismografía corporal. Las pruebas de función respiratoria se realizaron siempre en el mismo orden (espirometría lenta, espirometría forzada y pletismografía corporal) y según lo señalan los estándares ATS/ERS 2005, vigentes al momento de realizar el estudio.<sup>24</sup> Todas las pruebas fueron realizadas por técnicos expertos del laboratorio de función pulmonar y posteriormente calificadas por un mismo observador para asegurar que cumplieran los criterios de aceptabilidad y repetibilidad. Se utilizó un solo equipo de pruebas de función respiratoria (MasterScreen Body, Jaeger, Hochberg, Germany) para todas las pruebas. El equipo se calibró para volumen con una jeringa de tres litros diariamente antes de iniciar la jornada. La variabilidad máxima aceptada fue de  $\pm 3\%$ . Los sujetos fueron instruidos para la realización de las maniobras y, posteriormente, el técnico demostró la realización de cada maniobra. Todos los sujetos realizaron una espirometría forzada, sentados y en todos se obtuvo un mínimo de tres maniobras aceptables, para lo cual se realizaron hasta ocho intentos. La espirometría debía cumplir criterio de repetibilidad, definido como una diferencia menor a 150 mL entre los dos valores más altos de capacidad vital forzada (FVC) y los dos valores más altos de FEV<sub>1</sub>.

**Medición de capacidad inspiratoria (IC).** Una vez sentado el sujeto, se colocó la pinza nasal y la boquilla del espirómetro, evitando la presencia de fuga aérea. El individuo debía estar relajado y se requería respirar de manera regular, por al menos tres ciclos respiratorios o hasta obtener un nivel de FRC estable. Se han descrito dos maniobras diferentes para medir la capacidad inspiratoria. La maniobra 1 se realiza con una IC después de alcanzar nivel estable de FRC (sin desplazamiento de la FRC hacia arriba o hacia debajo del nivel al final de la espiración), el sujeto debe inhalar rápidamente hasta el punto de TLC (inspiración máxima), seguido de exhalación relajada máxima hasta llegar a volumen residual (RV). En la maniobra, después de obtener una FRC estable, se solicita al sujeto que exhale completa y relajadamente hasta que se logre una meseta de un segundo; después se indica que inhale completamente hasta alcanzar TLC (VC inspiratoria) y que nuevamente exhale completamente de forma relajada y hasta alcanzar una meseta de por lo menos un segundo (VC espiratoria). Todos los sujetos completaron al menos tres mediciones aceptables de VC para ambas maniobras con repetibilidad menor a 150 mL.

**Tabla 1:** Características generales de la población estudiada.

Variable	Hombres (n = 27)	Mujeres (n = 22)	Total (n = 49)
Edad, años	33.7 ± 7.3 (26-51)	35.1 ± 0.07 (27-65)	33.2 ± 8.3 (26-65)
Peso, kg	78.5 ± 10.5 (63-116)	62.5 ± 9.1 (46-82)	71.1 ± 12.8 (46-116)
Estatura, m	1.75 ± 0.05 (1.64-1.87)	1.59 ± 0.06 (1.49-1.81)	1.67 ± 0.10 (1.49-1.82)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25.7 ± 3.1 (21.6-38.3)	24.6 ± 2.8 (20.0-30.1)	25.2 ± 3.0 (20-38.3)
*Participantes con IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	14 (51.8%)	10 (45.5%)	24 (50.0%)
*Participantes con IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	1 (3.7%)	1 (4.5%)	2 (4.0%)
Maniobras de espirometría forzada	4.4 ± 1.3 (3-8)	4.3 ± 1.5 (3-7)	4.3 ± 1.3 (3-8)
FVC, L	5.24 ± 0.65 (3.78-6.54)	3.55 ± 0.8 (2.66-4.65)	4.46 ± 1.01 (2.66-6.54)
FVC, %p	110.0 ± 12.3 (80-139)	103.9 ± 11.3 (92-128)	109.3 ± 11.9 (80-144)
FEV <sub>1</sub> , L	4.23 ± 0.51 (3.13-5.43)	2.91 ± 0.43 (2.02-3.98)	3.62 ± 0.82 (2.02-5.43)
FEV <sub>1</sub> , %p	105.1 ± 11.8 (79-144)	109 ± 11.9 (78-130)	104.3 ± 11.8 (79-144)
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	81.8 ± 5.2 (70.7-92.6)	83.3 ± 5.1 (74.1.6-92.0)	82.6 ± 5.1 (70.7-92.6)

Los valores están expresados en media ± desviación estándar (valor mínimo y máximo), y otros en n(%)\*.

%p = porcentaje predicho. IMC = índice de masa corporal. FVC = capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

**Pletismografía corporal.** Los participantes fueron colocados dentro de la cabina sentados con el tronco erguido, y se ajustó la boquilla a la altura apropiada de la boca sin flexionar el cuello. Se cerró la puerta de la cámara y se dio el tiempo necesario, generalmente un minuto, para que se equilibre la temperatura y el individuo se sintiera cómodo. Después, se indicó la correcta colocación de la boquilla y la pinza nasal; posteriormente, se solicitaban respiraciones normales (volumen corriente) hasta que la FRC se observaba estable, habitualmente entre tres a 10 respiraciones. Al final de una espiración en volumen corriente normal (nivel de FRC) se ocluía el obturador, por dos a tres segundos, y se pedía que realizaran una serie de respiraciones gentiles en jadeo a una frecuencia aproximada de una respiración por segundo. Cuando se reabría el obturador se completaba una maniobra de VC; igual a la maniobra 1 de la espirometría lenta. Una maniobra aceptable se definió por: 1) FRC estable antes de la oclusión; 2) la diferencia de volumen (dV) al nivel de la FRC al momento de la oclusión de la válvula debe ser menor a 200 mL; 3) los dos extremos de la curva de FRC pletismográfica (FRC<sub>pleth</sub>) debían ser visibles en la gráfica; 4) la frecuencia respiratoria durante la obturación debía ser de aproximadamente 60 respiraciones por minuto (30-90); 5) la curva de FRC<sub>pleth</sub> debía ser regular y con histéresis mínima (la fases de inspiración y espiración debían estar prácticamente sobrepuestas; 6) la pendiente de la recta de medición debía ser paralela a la parte espiratoria de la curva de FRC<sub>pleth</sub>; y, 7) se debían obtener, por lo menos, tres maniobras de FRC<sub>pleth</sub> aceptables. Para la maniobra de VC se debía alcanzar una meseta de al menos un segundo sin cambio de volumen.

La repetibilidad de la pletismografía se calculó después de obtener tres maniobras aceptables. La FRC<sub>pleth</sub> debe tener una varianza menor a 5% [(FRC<sub>pleth</sub> mayor – FRC<sub>pleth</sub> menor)/FRC<sub>pleth</sub> promedio]. Además, la VC debía ser repetible en menos de 150 mL entre los dos valores más altos.

**Análisis de datos.** Para la descripción general de las variables se usaron promedios y desviación estándar (DE) o, en defecto, proporciones según el tipo de variable. Se cuantificó la variabilidad de la IC en mL y en porcentaje entre los dos valores más altos de cada prueba (espirométrica y pletismográfica) como valores promedio en mL y en por ciento, así como percentiles 90 y 95. Asimismo, se calcularon los coeficientes de correlación (r de Pearson) y el análisis gráfico de concordancia con la prueba de Bland et al.<sup>25</sup> para las mediciones de IC de la espirometría y de la pletismografía.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 56 participantes; se eliminaron cuatro sujetos que no pudieron realizar maniobras aceptables de espirometría forzada, otros dos sujetos por la maniobra 2 de IC y uno por pletismografía, por lo que la muestra final fue de 49 participantes, 27 hombres y 22 mujeres, con edad promedio de 33.2 ± 8.3 años (26 a 65 años). En la [Tabla 1](#) se muestran las características generales, antropométricas y los resultados de la espirometría forzada de la población estudiada. En general, todos presentaron valores de FVC, FEV<sub>1</sub> y relación FEV<sub>1</sub>/FVC dentro de límites de referencia.

En la [Tabla 2](#) se muestra la repetibilidad de las maniobras de IC realizadas por espirometría lenta y por pletismografía

corporal. El número total de maniobras realizadas para obtener un mínimo de tres esfuerzos aceptables fueron en promedio de  $4.5 \pm 1.0$  (tres a ocho esfuerzos) para la maniobra 1 de IC y de  $4.5 \pm 0.9$  (tres a ocho) para la maniobra 2; para pletismografía se realizaron  $5.0 \pm 1.1$  (tres a siete esfuerzos). Además, se muestran los valores de repetibilidad de cada prueba como promedios, porcentajes y percentiles 90 y 95 (p90, p95). La repetibilidad de la IC fue  $\leq 150$  mL

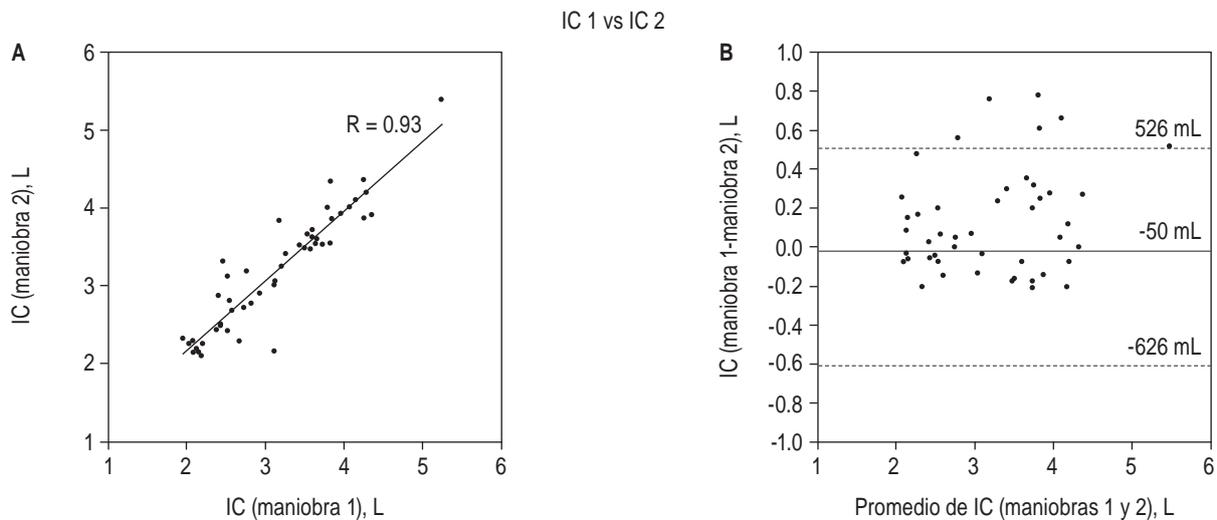
en 96% de los participantes o  $\leq 5\%$  en 98% de los sujetos para las maniobras 1 y 2 de espirometría, mientras que para pletismografía fue de 78 y 80%, respectivamente.

Las Figuras 1 a 2 muestran las gráficas de correlación y el análisis gráfico de Bland y Altman de la IC entre maniobras 1 y 2 de espirometría (Figura 1), así como las maniobras 1 y 2 versus pletismografía (Figura 2). Los valores de IC con las tres mediciones se observaron altamente correlacionados

**Tabla 2:** Repetibilidad de las pruebas de capacidad inspiratoria.

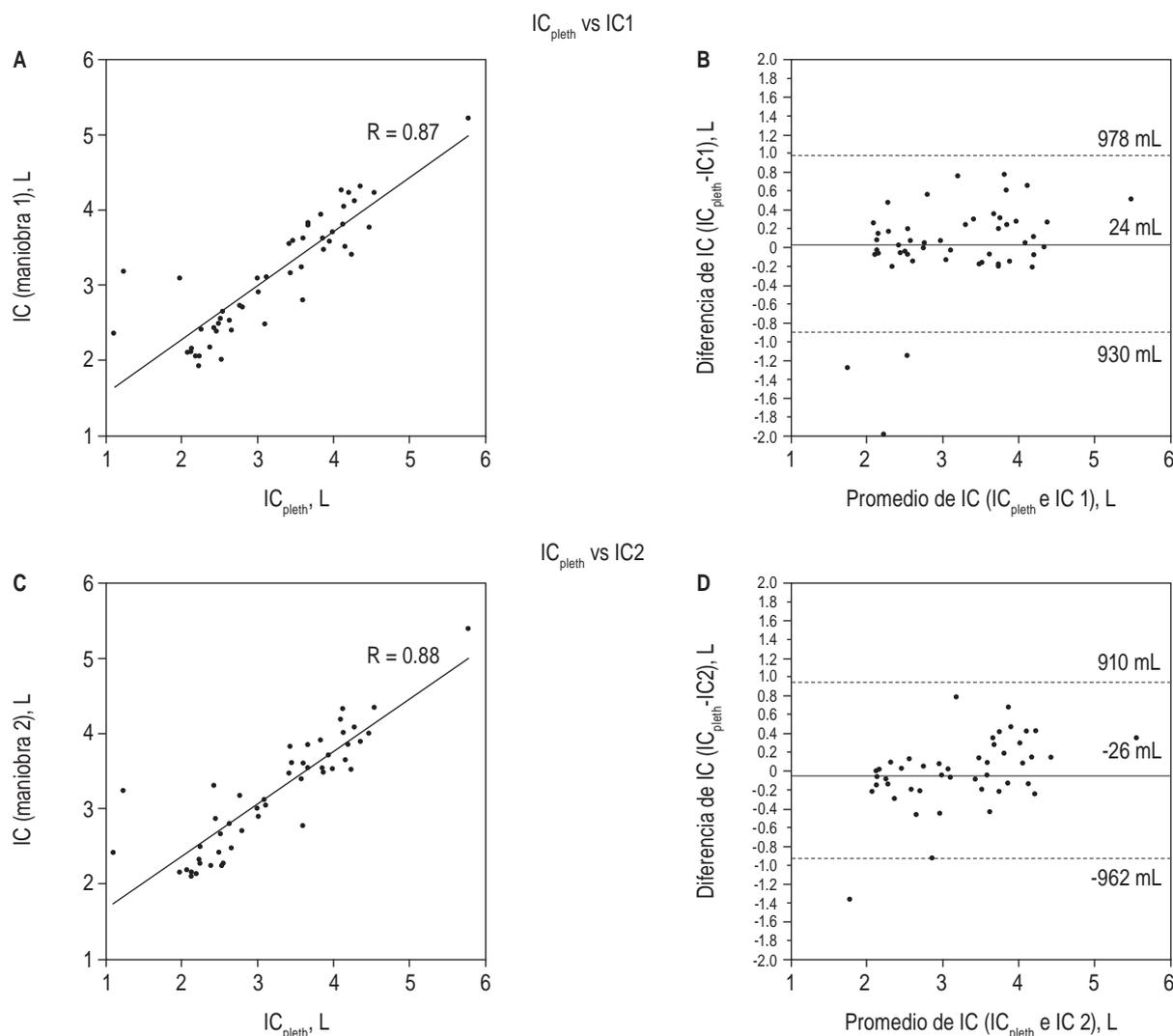
Parámetro	Capacidad inspiratoria (IC)		
	Maniobra 1	Maniobra 2	Pletismografía
Número de maniobras	$4.5 \pm 1.0$ (3 a 8)	$4.5 \pm 0.9$ (3 a 8)	$5.0 \pm 1.1$ (3 a 7)
IC promedio, L	$3.12 \pm 0.78$ (2.03-5.24)	$3.17 \pm 0.74$ (2.11-5.32)	$3.15 \pm 0.95$ (1.09-5.76)
Repetibilidad en mL	$69.0 \pm 68.1$ (0-420)	$72.3 \pm 50.2$ (0 a 210)	$108.5 \pm 100.0$ (0 a 420)
Percentil 90, mL	122	130	244
Percentil 95, mL	150	146	318
$\leq 100$ mL, n (%)	38 (77.6)	35 (71.4)	28 (57.1)
$\leq 150$ mL, n (%)	47 (95.9)	47 (95.9)	38 (77.6)
$\leq 200$ mL, n (%)	48 (98.0)	48 (98.0)	41 (83.7)
Repetibilidad en %	$2.3 \pm 2.5$ (0-15.3)	$2.4 \pm 1.8$ (0-7.4)	$3.4 \pm 3.2$ (0-10.8)
$\leq 3\%$ mL, n (%)	22 (44.8)	20 (40.8)	30 (61.2)
$\leq 5\%$ mL, n (%)	48 (98.0)	48 (98.0)	39 (79.6)
$\leq 10\%$ mL, n (%)	49 (100)	49 (100)	45 (91.8)

Excepto cuando se señala de otra forma, los valores están expresados en media  $\pm$  desviación estándar (valor mínimo y máximo).



**Figura 1:** La gráfica **A** presenta la correlación entre las mediciones de capacidad inspiratoria (IC) medida por espirometría lenta. La maniobra 1 o IC1 corresponde a la IC medida posterior a volumen corriente (inicio desde capacidad funcional residual) y la maniobra 2 (IC2) que corresponde a la medición con maniobra de capacidad vital inspiratoria seguida de capacidad vital espiratoria. La gráfica **B** muestra el análisis de acuerdo de Bland y Altman; se grafica el promedio de ambas mediciones (IC1 e IC2) contra la diferencia entre ambas. Este análisis resume las diferencias o errores potenciales entre ambas mediciones que, en este caso, es de  $-50 \pm 576$  mL (promedio y dos desviaciones estándar).

IC = capacidad inspiratoria. L = litros.



**Figura 2:** En el panel superior en la gráfica **A** se muestra la correlación entre las mediciones de capacidad inspiratoria medida por pletismografía (IC<sub>pleth</sub>) comparada con la maniobra 1 (IC1) de espirometría lenta. En la gráfica **B** se muestra el análisis de acuerdo (Bland y Altman); se grafica el promedio de ambas mediciones (IC<sub>pleth</sub> e IC1) contra la diferencia entre ambas, la diferencia o error es de  $24 \pm 954$  mL (promedio y dos desviaciones estándar). En el panel inferior en la gráfica **C** se muestra la correlación y en la gráfica **D** el acuerdo entre IC<sub>pleth</sub> y la maniobra 2 de espirometría lenta ( $-26 \pm 936$  mL). L = litro.

(r de Pearson) con un coeficiente de correlación de 0.95 entre las maniobras 1 y 2; de 0.87 entre la maniobra 1 y pletismografía, así como de 0.88 entre la maniobra 2 y la pletismografía). Sin embargo, la concordancia entre mediciones (análisis de Bland y Altman) mostró errores potenciales hasta de 576 mL entre las maniobras 1 y 2, de 954 mL (maniobra 1 versus pletismografía) y de 936 mL (maniobra 2 versus pletismografía).

## DISCUSIÓN

Este estudio explora aspectos técnicos y la variabilidad de la medición de la IC en sujetos sanos, tanto medida por

espirometría lenta como por pletismografía corporal. Los resultados de mayor relevancia fueron: 1) la gran mayoría de los sujetos fueron capaces de realizar maniobras aceptables en todas las pruebas; 2) las maniobras de espirometría fueron más repetibles que las de pletismografía; y 3) en general, todas las mediciones de IC tuvieron una alta correlación; sin embargo, en el análisis de concordancia se revelan diferencias potenciales cercanas a un litro cuando se compara espirometría con pletismografía.

Inicialmente se exploró la variabilidad de las maniobras de IC obtenidas por espirometría lenta (maniobras 1 y 2) que corresponden a la medición de IC desde FRC (maniobra 1) y medición de IC posterior a una capacidad

vital inspiratoria (maniobra 2), lo que permitió evaluar la intercambiabilidad de las maniobras. Ambas mostraron un desempeño similar con base en el número de maniobras necesarias para alcanzar una prueba aceptable y en los valores de repetibilidad. Los criterios de aceptabilidad de la IC son los propios de la maniobra de VC lenta ya descritos.<sup>2</sup> Sin embargo, la repetibilidad que se puede alcanzar entre maniobras para la IC no ha sido completamente explorada. Tantucci y colaboradores<sup>26</sup> describieron una repetibilidad de 200 mL o menos (< 9%) en 241 sujetos sanos de 65 a 85 años. Al igual que en cualquier prueba de función respiratoria, ésta depende de la exactitud y la precisión de los equipos, la maniobra respiratoria requerida, la capacidad del técnico y la cooperación por parte de las personas que se someten a la prueba, así como su interacción con el técnico. La espirometría forzada y la espirometría lenta son conocidas por alcanzar elevadas repetibilidades de FEV<sub>1</sub>, FVC y VC, por lo que se podría esperar que la repetibilidad de la IC también sea elevada. Los estándares internacionales ATS/ERS 2019<sup>2</sup> de espirometría requieren una repetibilidad menor a 150 mL para todos estos valores. Sin embargo, este valor está definido con base en la experiencia del grupo de trabajo y a buenas prácticas. En este estudio, para ambas maniobras de IC por espirometría lenta, el 96% de los sujetos alcanzaron una repetibilidad de 150 mL o menos y en 98% fue ≤ 5%. En consecuencia, se puede afirmar que cualquiera de estos valores espirométricos (FEV<sub>1</sub>, FVC, VC e IC) son técnicamente muy confiables para fines de diagnóstico, de seguimiento y de medición de cambio; como sucede en la prueba de respuesta a broncodilatador, en el seguimiento de los enfermos respiratorios o en personas expuestas a riesgos respiratorios, así como en la evaluación de intervenciones terapéuticas.

Otro hallazgo de este estudio es que las mediciones de la IC por espirometría alcanzaron mejor repetibilidad que la pletismografía. La IC medida por pletismografía mostró valores de repetibilidad mayores y con diferencias potenciales de casi un litro (Figura 2). Esto se podría explicar porque la maniobra de IC realizada por pletismografía es técnicamente más compleja y requiere de mayor entrenamiento y cooperación, pues se hace secuencialmente con la medición de capacidad funcional residual (FRC<sub>pleth</sub>). La pletismografía requiere de un período en el cual hay una oclusión del obturador de la boquilla (dos a tres segundos) donde se mide la FRC<sub>pleth</sub> y posterior a ello se realiza la maniobra de IC. En contraste, con la espirometría lenta, la maniobra IC se realiza después de una espiración a volumen corriente. Los valores de IC tuvieron una buena correlación entre las mediciones de espirometría lenta y pletismografía (Figuras 1 y 2). Esto significa que las maniobras no son completamente intercambiables y con fines de seguimiento debe considerarse realizar siempre la misma prueba, preferentemente por espirometría lenta.

La principal limitación de este estudio es que explora un número limitado de sujetos sanos y el muestreo de la población estudiada fue por conveniencia, lo que podría ser no completamente representativa de la población general ni de pacientes con enfermedades respiratorias.

## CONCLUSIONES

La medición de IC, principalmente cuando se mide por espirometría lenta y con cualquiera de las maniobras aceptadas, mostró aceptabilidad y una repetibilidad de 150 mL o menos en 96% de los sujetos; mientras que para pletismografía fue en 78% de los participantes. En general, todas las mediciones de IC tuvieron un coeficiente de correlación alto. Sin embargo, los análisis de concordancia revelan diferencias potenciales cercanas a un litro cuando se comparan con mediciones por pletismografía, por lo que no deben considerarse intercambiables. Este estudio soporta la recomendación actual de los estándares ATS/ERS 2019 de espirometría de requerir una repetibilidad de 150 mL o menos para la medición de IC.

## REFERENCIAS

1. Wanjer J, Clausen JL, Coates A, Pederson OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
2. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590st>
3. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1351-1357. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.5.1351>
4. Casanova-Macario C, Celli BR. Should we be paying attention to inspiratory capacity? *Arch Bronconeumol*. 2007;43(5):245-247.
5. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borsone G, Leiva A, Millic-Emil J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J*. 2000;16(2):269-275. Available in: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16b14.x>
6. Boni E, Corda L, Franchini D, Chirola P, Damiani GP, Pini L, et al. Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax*. 2002;57(6):528-532. Available in: <https://doi.org/10.1136/thorax.57.6.528>
7. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997;10(3):543-549.
8. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1557-1565. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9804004>
9. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy

- in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):542-549. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9901038>
10. Taube C, Lehnigk B, Paasch K, Kirsten DK, Jörres RA, Magnussen H. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilatation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):216-220. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9909054>
  11. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6 minute walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1395-1399. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.6.2003172>
  12. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Millic-Emilli J, et al. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest. *Eur Respir J.* 2001;17(6):1120-1127. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00057801>
  13. Hadcroft J, Calverly PM. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001;56(9):713-720. Available in: <https://doi.org/10.1136/thorax.56.9.713>
  14. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-777. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2012122>
  15. Duranti R, Filippelli M, Bianchi R, Romagnoli I, Pellegrino R, Brusasco V, et al. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest.* 2002;122(6):2009-2014.
  16. Di Marco F, Millic-Emilli J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J.* 2003;21(1):86-94. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00020102>
  17. Celli B, ZuWallac R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increase static lung volumes. *Chest.* 2003;124(5):1743-1748. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.124.5.1743>
  18. Gigliotti F, Coli C, Bianchi R, Grazzini M, Stendardi L, Castellani C, et al. Arm exercise and hyperinflation in patients with COPD. Effect of arm training. *Chest.* 2005;128(3):1225-1232. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1225>
  19. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest.* 2005;128(4):2025-2034. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2025>
  20. Eves ND, Petersen SR, Haykowsky MJ, Wong EY, Jones RL. Helium-hyperoxia, exercise, and respiratory mechanism in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):763-771. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1533oc>
  21. Budweiser S, Heinemann F, Fischer W, Dobroschke J, Pfeifer M. Long term reduction of hyperinflation in stable COPD by non-invasive nocturnal home ventilation. *Respir Med.* 2005;99(8):976-984. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.02.007>
  22. Neviere R, Catto M, Bautin N, Robin S, Porte H, Desbordes J, et al. Longitudinal changes in hyperinflation parameters and exercise capacity after giant bullous emphysema surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(5):1203-1207. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.002>
  23. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):591-597. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-867oc>
  24. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pederson OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005; 26(3):511-522. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
  25. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-310.
  26. Tantucci C, Pinelli V, Cossi S, Guerini M, Donato F, Grassi V; SARA Study Group. Reference values and repeatability of inspiratory capacity for men and women aged 65-85. *Respir Med.* 2006;100(5):871-877. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.017.

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



# Diferencias por sexo en enfermedad pulmonar causada por micobacterias diagnosticada en el INER en el período 2016-2018

## Sex-associated differences in pulmonary disease caused by mycobacteria diagnosed at INER from 2016-2018

Luis G Sartillo-Mendoza,\*<sup>1</sup> Claudia A Martínez-Sanabria,\*<sup>1</sup>  
Eduardo Becerril-Vargas,<sup>‡</sup> Yolanda González,<sup>‡</sup> Esmeralda Juárez<sup>‡</sup>

\*Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; <sup>1</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

<sup>‡</sup>Contribuyeron en igualdad en este trabajo.

**RESUMEN. Introducción:** la tuberculosis pulmonar afecta con mayor frecuencia y en formas más severas a los hombres. Se desconoce si este fenómeno se replica en la enfermedad pulmonar causada por otras micobacterias. **Objetivo:** identificar si existe predominancia de un sexo en la enfermedad pulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias. **Material y métodos:** estudio retrospectivo transversal que consistió en realizar la revisión de casos con enfermedad pulmonar en adultos con cultivo positivo para cualquier micobacteria durante los años 2016 a 2018 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas de la Ciudad de México. Se incluyeron un total de 553 pacientes. **Resultados:** las principales micobacterias encontradas fueron del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (73.42%), complejo *M. avium* (16.64%) y otras micobacterias no tuberculosas (9.95%). La mayoría de los casos fueron hombres en general (60.58%) y en los tres grupos, complejo *Mycobacterium tuberculosis* (56.40%), complejo *M. avium* (75%) y otras micobacterias no tuberculosas (62.79%). La principal comorbilidad de los hombres fue la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y en las mujeres fue la diabetes mellitus. **Conclusiones:** los hombres fueron principalmente afectados con infecciones pulmonares causadas por micobacterias, tanto *Mycobacterium tuberculosis* como por las otras micobacterias no tuberculosas. Este fenómeno sugiere cambios en el manejo clínico y la búsqueda de los determinantes intrínsecos de la susceptibilidad de los hombres.

**Palabras clave:** micobacterias, enfermedad pulmonar, tuberculosis, micobacterias no tuberculosas.

**ABSTRACT. Introduction:** pulmonary tuberculosis affects men more frequently and severely. Whether this phenomenon occurs similarly for the non-tuberculous mycobacteria remains unknown. **Objective:** we aimed to identify if there is sex predominance in pulmonary diseases caused by *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. **Material and methods:** we performed a retrospective cross-sectional study. We studied cases of pulmonary disease in adults with a positive culture for any mycobacteria during 2016-2018 at INER. We included 553 cases. **Results:** the main mycobacteria that we found belonged to the *Mycobacterium tuberculosis* complex (73.42%), *M. avium* complex (16.64%), and other non-tuberculous mycobacteria (9.95%). Most cases were men in general (60.58%), and in the three groups, *Mycobacterium tuberculosis* complex (56.40%), *M. avium* complex (75%), and other non-tuberculous mycobacteria (62.79%). The main comorbidities were HIV infection for men and diabetes mellitus for women. **Conclusions:** men were mainly affected with pulmonary mycobacteriosis, *Mycobacterium tuberculosis*, and other non-tuberculous mycobacteria. This phenomenon poses changes in clinical approaches and the search for intrinsic determinants of men's susceptibility to these infections.

**Keywords:** mycobacteria, pulmonary disease, tuberculosis, non-tuberculous mycobacteria.

### Correspondencia:

Dra. Esmeralda Juárez

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

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

Recibido: 02-V-2023; aceptado: 11-IX-2023.

**Citar como:** Sartillo-Mendoza LG, Martínez-Sanabria CA, Becerril-Vargas E, González Y, Juárez E. Diferencias por sexo en enfermedad pulmonar causada por micobacterias diagnosticada en el INER en el período 2016-2018. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (1):14-20. <https://dx.doi.org/10.35366/114224>

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pulmonar, principalmente causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), es la segunda causa de muerte asociada a un solo patógeno en el mundo. En 2021, los hombres representaron 56%, las mujeres 32% y los niños 12% de los casos nuevos globales; además, 53% de las muertes registradas durante 2021 ocurrieron en hombres, 31% en mujeres y 16% en niños.<sup>1</sup> Los hombres, por otra parte, son más susceptibles que las mujeres a desarrollar formas severas con mayor daño pulmonar, tienen mayor necesidad de retratamientos, más coinfecciones y, en algunos países con alta incidencia, son más susceptibles a desarrollar farmacoresistencia.<sup>2-4</sup>

La enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (MNT) se presenta con un cuadro clínico similar al de la tuberculosis y puede ser causada por una variedad de especies de micobacterias.<sup>5</sup> Esta enfermedad es geográficamente diversa y los datos existentes son heterogéneos debido a la falta de reportes de cobertura nacional, pero, en general, se acepta que la mayoría de los casos se presenta por especies miembros del complejo de *M. avium* (*M. avium* y *M. intracellulare*).<sup>6</sup> En Estados Unidos y Canadá, la mayoría de los casos ocurre en mujeres (86% y 61%, respectivamente), aunque no se reportan estudios de base poblacional, ni se notifica asociación del sexo y la edad con la mortalidad.<sup>7,8</sup>

La predominancia de uno u otro sexo en la tuberculosis y en la enfermedad pulmonar causada por micobacterias podría tener un efecto en la práctica clínica, seguimiento de los casos para prevenir complicaciones y la supervisión personalizada de la terapia medicamentosa. Además, la diferencia entre sexos hace necesaria la implementación de nuevos protocolos de investigación clínica y básica para la identificación de determinantes socioeconómicos e inmunológicos de la susceptibilidad. Por tanto, este trabajo tiene como objetivo identificar si existe predominancia de un sexo en la enfermedad pulmonar causada por *M. tuberculosis* y otras micobacterias en una institución hospitalaria de tercer nivel mexicana.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Descripción del estudio y origen de los datos.** Este estudio es una serie de casos retrospectivo. Consistió en realizar la búsqueda de casos con enfermedad pulmonar que hayan dado positivo el cultivo para cualquier micobacteria durante los años 2016 al 2018 en los archivos del Servicio de Microbiología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) de la Ciudad de México. El estudio fue aprobado por los comités de ciencia y ética en investigación del INER (código C56-22) con dispensa a la carta de consentimiento informado en

virtud de que la investigación fue retrospectiva, se aseguró la confidencialidad de la información y se eliminó la identificación personal de los pacientes.

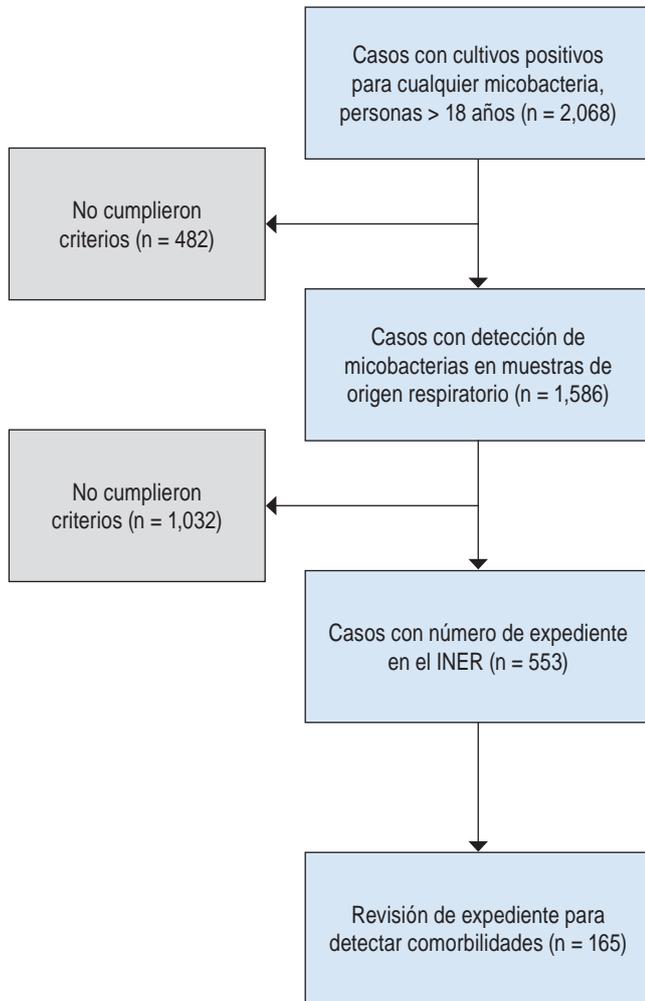
**Selección de la muestra de estudio.** En el archivo del Servicio de Microbiología Clínica se encontraron 2,068 registros de casos con cultivo positivo para cualquier micobacteria. Se seleccionaron para este estudio a todos los pacientes cuyas muestras fueron de origen pulmonar como expectoración, lavado bronquioalveolar, biopsia pulmonar y aspirado bronquial procedentes de individuos mayores de 18 años que tuvieran expediente en el INER. Se incluyeron un total de 553 pacientes (*Figura 1*). Para el análisis de las comorbilidades se realizó una selección aleatoria de 165 expedientes, 81 hombres y 84 mujeres. Se tomó en cuenta el número de casos positivos para los distintos complejos en el cálculo del tamaño de la muestra de cada grupo.

**Análisis estadístico.** El número de individuos con enfermedad pulmonar causada por las distintas micobacterias se presenta como número de individuos o porcentaje. Estos datos se muestran en tablas o gráficos de proporciones y únicamente se describen, no se realizaron pruebas estadísticas. Para establecer las diferencias en variables continuas en los diferentes tipos de micobacterias se hizo la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba de Dunn para comparaciones de pares de muestras. Las variables categóricas se presentan en tablas. Se compararon hombres y mujeres para cada tipo de micobacteria utilizando la prueba exacta de Fisher. En todos los casos se consideró  $p < 0.05$  como significativa y se usó el software GraphPad Prism ver 9 (La Jolla, CA, USA).

## RESULTADOS

**Micobacterias encontradas en muestras de origen respiratorio en adultos.** Este estudio se realizó retrospectivamente cubriendo los años 2016, 2017 y 2018. Las muestras que se utilizaron para el diagnóstico fueron expectoración (50.63%), lavado bronquioalveolar (31.1%) y biopsia pulmonar (18.26%). *M. tuberculosis* es la micobacteria que se presentó en el mayor número de los casos en muestras de origen respiratorio (*Tabla 1*). Las micobacterias *M. avium*, *M. bovis* y *M. intracellulare* fueron las micobacterias distintas de *M. tuberculosis* que se encontraron en mayor número de casos. Otras micobacterias se presentaron con menor frecuencia.

**Distribución por sexo de las especies de micobacteria reportadas en el período en estudio.** La tuberculosis pulmonar fue la principal enfermedad pulmonar causada por una micobacteria (67% de los casos); las siguientes en frecuencia fueron *M. avium*, *M. bovis* y *M. intracellulare* (entre las tres representan 22.61%), y las otras micobacterias representan 9.95% (*Figura 2A y 2B*). El 60.58% de los pacientes fueron hombres (*Figura 2C*)



**Figura 1:** Selección de la muestra de estudio.

y estos comprenden el mayor número de casos con *M. tuberculosis* y con cualquier otra micobacteria (Figura 2D). Debido a que *M. tuberculosis* y *M. bovis* pertenecen al complejo de *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis* complex: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microtti*) y *M. avium* y *M. intracellulare* pertenecen al complejo de *M. avium*, los datos se agruparon en tres categorías, el complejo de *M. tuberculosis*, complejo de *M. avium* y otras micobacterias. El mayor número de casos son hombres en los tres grupos, complejo *M. tuberculosis* (56.40%), complejo *M. avium* (75%) y otras MNT (62.79%) (Figura 2E y 2F).

Adicionalmente, observamos que la mayoría de los pacientes fue menor a 60 años (Figura 3A), y el patrón se conserva cuando se separan por complejo de micobacterias (Figura 3B). No hubo diferencia en las edades de los hombres y mujeres con infección por miembros del complejo de *M. tuberculosis*. En el grupo de hombres, los pacientes

infectados por miembros del complejo de *M. avium* fueron significativamente más jóvenes que los infectados por *M. tuberculosis* y otras MNT, pero no hubo diferencia entre estas dos últimas (Figura 3C). Las mujeres que se infectaron con miembros del complejo de *M. avium* y otras MNT fueron significativamente mayores que las que se infectaron con miembros del complejo de *M. tuberculosis* (Figura 3D).

**Comorbilidades principales observadas en hombres y mujeres con enfermedad pulmonar causada por micobacterias.** Para determinar la relevancia de comorbilidades, se seleccionaron aleatoriamente a 81 hombres y 84 mujeres y se analizaron por grupo (Tabla 2). La proporción de pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue significativamente mayor en los hombres infectados con miembros de los complejos de *M. tuberculosis* y *M. avium*, pero no en las otras MNT; esto influyó directamente en el global. La proporción de mujeres con hipertensión fue significativamente mayor en las pacientes infectadas con miembros del complejo *M. avium*. No hubo diferencias

**Tabla 1:** Especies de micobacterias encontradas en muestras de origen respiratorio entre 2016 y 2018 en el INER.

Especie	Número de casos			
	2016	2017	2018	Total
<i>M. tuberculosis</i>	99	127	147	373
<i>M. avium</i>	17	22	22	61
<i>M. bovis</i>	7	9	17	33
<i>M. intracellulare</i>	12	11	8	31
<i>M. abscessus</i>	2	6	7	15
<i>M. chelonae</i>	3	2	3	8
<i>M. fortuitum</i>	1	1	4	6
<i>M. goodii</i>	1	3	2	6
<i>M. simiae</i>	1	3	2	6
<i>M. kansasii</i>	0	3	1	4
<i>M. genavense</i>	0	1	1	2
<i>M. mucogenicum</i>	0	1	1	2
<i>M. szulgai/M. lentiflavum</i>	0	0	1	1
<i>M. malmoense</i>	0	0	1	1
<i>M. bovis/M. chelonae</i>	0	0	1	1
<i>M. tuberculosis/M. chelonae</i>	0	1	0	1
<i>M. scrofulaceum</i>	1	0	0	1
<i>M. xenopi</i>	1	0	0	1
Total				553

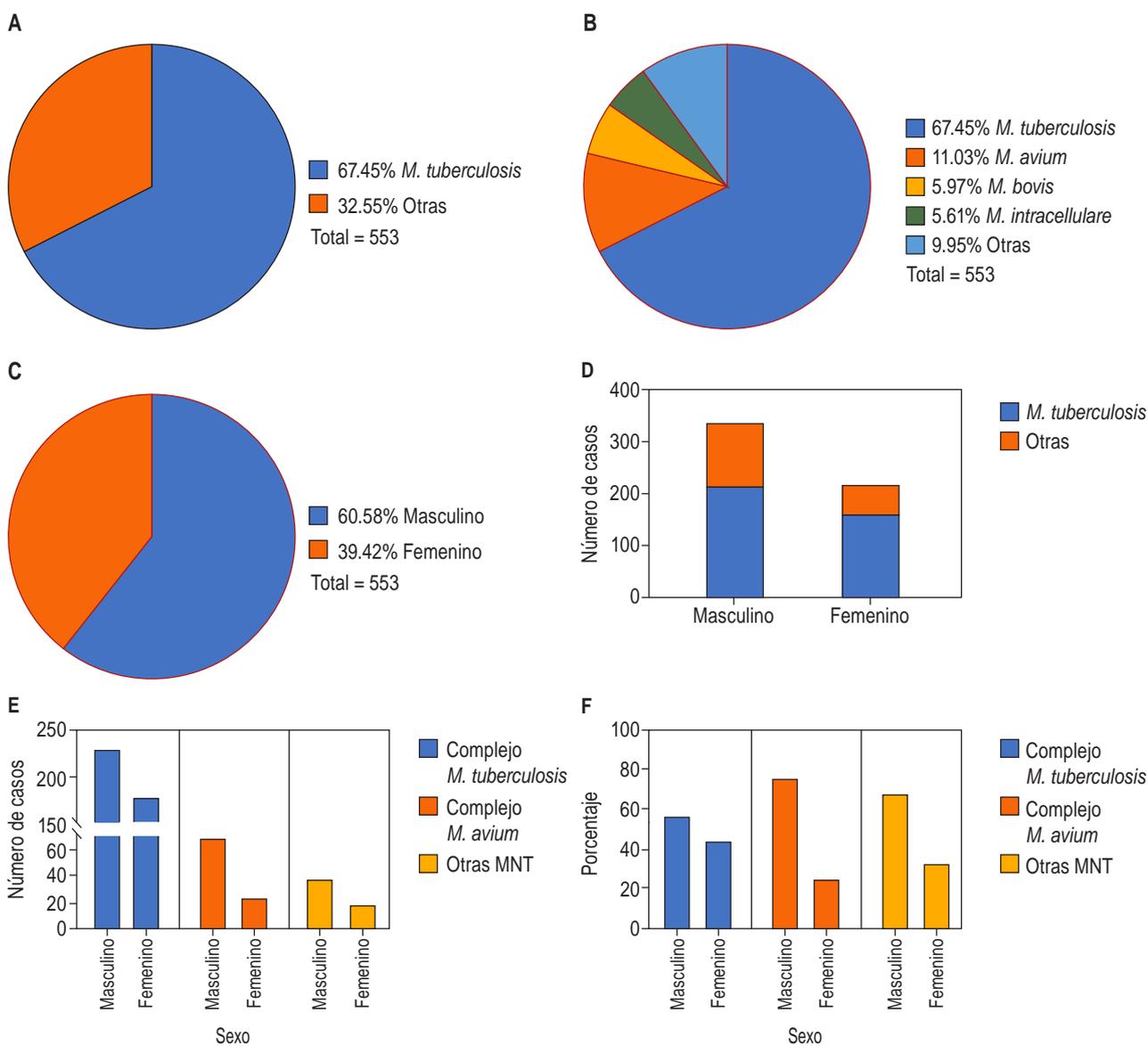
entre hombres y mujeres, en ninguno de los grupos, en la proporción de individuos con diabetes *mellitus* o cáncer.

## DISCUSIÓN

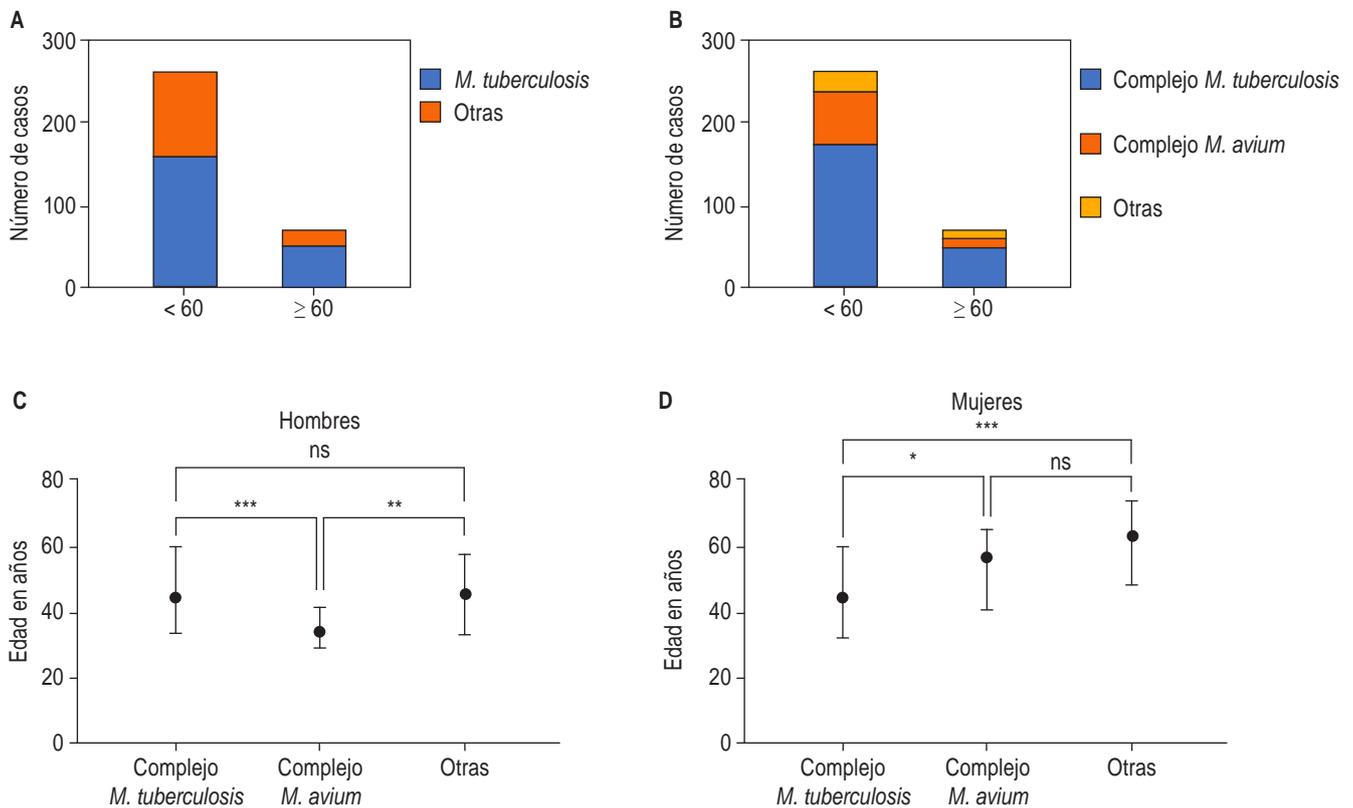
Las infecciones por micobacterias son un creciente problema de salud a nivel global. Tanto la infección por *M. tuberculosis* como por MNT a menudo se observa en personas que tienen un compromiso del sistema inmune, lo cual no sólo hace permisible la infección, sino que también favorece el desarrollo de la enfermedad pulmonar activa.<sup>9,10</sup> En este

estudio investigamos la prevalencia de las distintas especies de micobacterias en pacientes que acuden con enfermedad pulmonar con sospecha de tuberculosis a un Hospital de Enfermedades Respiratorias de Tercer Nivel, el INER, que tuvieron un cultivo positivo para cualquier especie de micobacteria, e identificamos si existe predominancia de un sexo en la enfermedad pulmonar causada por micobacterias.

Observamos que la enfermedad pulmonar en estudio fue causada principalmente por *M. tuberculosis*. Esta infección se presentó con mayor frecuencia en hombres menores de 60 años y se asoció con un mayor número de comorbilidades,



**Figura 2:** Distribución por sexo de los casos con enfermedad pulmonar causada por micobacterias. **A y B)** Principales especies de micobacterias encontradas en muestras de origen respiratorio. **C y D)** Distribución por sexo en la muestra total, N = 553, y **E y F)** por grupos de individuos infectados con bacterias del complejo *M. tuberculosis*, complejo *M. avium* y otras micobacterias. MNT = micobacterias no tuberculosas.



**Figura 3:** Distribución de la enfermedad pulmonar causada por micobacteria en mayores y menores de 60 años. **A y B)** Número de casos que se presentan en personas mayores o menores de 60 años. **C y D)** Edad de los hombres y mujeres con infección por bacterias del complejo *M. tuberculosis*, complejo *M. avium* y otras micobacterias. Se muestran las medianas con rango intercuartil, N = 553; \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001, ANOVA de Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

**Tabla 2:** Proporción de pacientes\* con comorbilidades por grupo.

Característica	Complejo <i>M. tuberculosis</i>		Complejo <i>M. avium</i>		Otras		Total	
	Masculino n = 55	Femenino n = 66	Masculino n = 19	Femenino n = 10	Masculino n = 7	Femenino n = 8	Masculino n = 81	Femenino n = 84
Edad, años, mediana (rango)	36.5 (20-85)	34.5 (18-88)	34 (21-54)	56.4 (22-77)	55 (28-65)	60 (39-74)	45 (20-85)	45 (18-88)
VIH <sup>‡</sup>	12 (21.8) <sup>§</sup>	3 (4.5)	15 (78.94) <sup>¶</sup>	2 (20)	4 (36.3)	0 (0)	31 (38.3) <sup>¶</sup>	5 (6)
Cáncer <sup>‡</sup>	0 (0)	2 (3.03)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.12)	2 (2.4)
Diabetes mellitus <sup>‡</sup>	21 (38.1)	25 (37.8)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	2 (25)	21 (26)	30 (35.7)
Hipertensión <sup>‡</sup>	8 (14.5)	10 (15.1)	0 (0)	5 (50) <sup>§</sup>	0 (0)	2 (25)	8 (9.9)	17 (20.2)
Otras (exposición a humo de leña, tabaquismo, consumo de drogas)	21 (38.2) <sup>§</sup>	9 (13.6)	5 (26.3) <sup>§</sup>	0 (0)	6 (85.7)	5 (62.5)	32 (39.5) <sup>¶</sup>	14 (16.7)

\* Selección aleatoria de una muestra de 81 hombres y 84 mujeres. <sup>‡</sup> «Sí», frecuencia y porcentaje [n (%)]. <sup>§</sup> p > 0.05. <sup>¶</sup> p < 0.001. Prueba exacta de Fisher. <sup>||</sup> p < 0.01.

la principal es la diabetes *mellitus*. Estos datos son concordantes con otros estudios, en los cuales se ha reportado una prevalencia mayor en hombres.<sup>11,12</sup> Las MNT más frecuentes incluyeron a micobacterias del complejo *M. avium* y *M. bovis*, que forman parte del complejo *M. tuberculosis*. Por esta razón, dividimos los grupos en aquellos infectados por miembros de los dos complejos y por otras MNT.

Las infecciones por micobacterias del complejo *M. avium*, que incluye a *M. intracellulare*, son las MNT más encontradas en nuestro grupo de estudio. Estos datos también son concordantes con lo registrado en otras poblaciones.<sup>10,13,14</sup> Contrario a lo esperado, también observamos esta infección con predominio en hombres. A diferencia de las infecciones por miembros del complejo de *M. tuberculosis*, detectamos que la infección causada por miembros del complejo de *M. avium* es más frecuente en menores de 35 años, quizás asociada con VIH la infección. En otras poblaciones se ha reconocido que la infección por *M. avium* se presenta principalmente en personas mayores de 65 años.<sup>13</sup> Ese fenómeno solamente lo observamos en las mujeres. También observamos que la prevalencia de *M. avium* en personas que viven con VIH es mayor a la reportada en otras poblaciones,<sup>15</sup> por lo que se requiere un monitoreo de *M. avium* en este grupo específico de pacientes.

A diferencia de los reportes de las infecciones por *M. tuberculosis*, la cual se presenta de manera similar en la mayoría de las poblaciones, la prevalencia de las infecciones por miembros del complejo de *M. avium* depende de las poblaciones estudiadas.<sup>16</sup> Observamos que la infección por miembros del complejo de *M. avium* en el grupo de mujeres ocurre en mayores de 60 años, con hipertensión y diabetes *mellitus* como principales comorbilidades. No existen informes de asociación entre infección con *M. avium* e hipertensión, aunque se ha reportado a *M. avium* concomitante con enfermedad renal aguda como un evento clínico poco frecuente.<sup>17</sup> Adicionalmente, se ha reportado la susceptibilidad a la infección con *M. avium* en mujeres posmenopáusicas con bajos niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), sin alteraciones en los niveles de estrógeno (estradiol y estrona);<sup>18</sup> pero otros reportes sugieren que esta susceptibilidad está asociada a bajos niveles de estradiol (E2), sin alteraciones en la DHEA-S,<sup>19</sup> por lo que se requieren más estudios para dilucidar el papel de las hormonas en la susceptibilidad a la infección por *M. avium* en mujeres.

También observamos que las infecciones por otras MNT como *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. goodii* y *M. simiae* se presentaron con mayor frecuencia en hombres menores de 60 años. Contrario a lo reportado en otros países, estas infecciones fueron menos frecuentes en las mujeres y se presentaron principalmente en las mayores de 50 años. Aunque no significativamente, estas MNT se presentaron en personas con exposición al humo de leña, tabaquismo o consumo de drogas.

Algunas funciones inmunológicas se encuentran asociadas al sexo. Por ejemplo, las hormonas esteroideas influyen en la producción, maduración, diferenciación y función de las células y moléculas del sistema inmune.<sup>20</sup> El estradiol y la progesterona disminuyen la expresión de citocinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  e influyen en la producción de mediadores lipídicos de la resolución de la inflamación.<sup>21-23</sup> Por otro lado, el cromosoma X tiene genes asociados a la regulación de la respuesta inmune, como los que codifican para IL-2, TLR7, TLR8, IL-1, IRAK1, la cadena del receptor alfa de IL-3 e IL-13 y varios RNA pequeños (miRNA) reguladores de la respuesta inmune, mientras que el cromosoma Y no tiene ninguno.<sup>21,24,25</sup> Estas características probablemente promueven cuadros clínicos menos severos en las mujeres. Futuras investigaciones determinarán la contribución de esos factores en las micobacteriosis.

Este estudio tiene limitaciones principalmente relacionadas con sesgo en la selección de las muestras. Primero, el INER es un Instituto Nacional de Salud, un Hospital de Tercer Nivel que principalmente atiende enfermedades pulmonares complicadas o severas. Segundo, debido a que este es un estudio retrospectivo, el universo de muestras que se evaluaron fueron únicamente aquellos casos en los que se contaba con expediente clínico en el INER. Sin embargo, el resultado es relevante para proponer análisis adicionales, estudios epidemiológicos y nuevos protocolos para la atención personalizada.

## CONCLUSIONES

En un Centro de Atención de Tercer Nivel, los hombres son los principalmente afectados con infecciones pulmonares causadas por micobacterias, tanto *M. tuberculosis* como por las otras MNT. Actualmente no existen políticas de tratamiento que consideren la predominancia de hombres en las micobacteriosis pulmonares. Por su impacto en la medicina personalizada, la búsqueda de biomarcadores y el seguimiento al tratamiento, es necesario evaluar el fenómeno a nivel nacional, y encontrar cuáles son los factores sociales y biológicos que lo determinan.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2022.
2. McQuaid CF, Horton KC, Dean AS, Knight GM, White RG. The risk of multidrug- or rifampicin-resistance in males versus females with tuberculosis. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2000626. Available in: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00626-2020>
3. Chidambaram V, Tun NL, Majella MG, Ruelas Castillo J, Ayeh SK, Kumar A, et al. Male sex is associated with worse microbiological and clinical outcomes following tuberculosis treatment: A retrospective cohort study, a systematic review of the literature, and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):1580-588. Available in: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab527>

4. Amiri MRJ, Siami R, Khaledi A. Tuberculosis status and coinfection of pulmonary fungal infections in patients referred to reference laboratory of Health Centers Ghaemshahr City during 2007-2017. *Ethiop J Health Sci.* 2018;28(6):683-690. Available in: <https://doi.org/10.4314/ejhs.v28i6.2>
5. Carreto-Binaghi L, González Y, Guzmán-Beltrán S. Enfermedad pulmonar causada por micobacterias no tuberculosas: diagnóstico, tratamiento y mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *Neumol Cir Torax.* 2021;80(2):141-153. Available in: <https://dx.doi.org/10.35366/100997>
6. Dahl VN, Molhave M, Floe A, van Ingen J, Schon T, Lillebaek T, et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2022;125:120-131. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.013>
7. Fleshner M, Olivier KN, Shaw PA, Adjemian J, Strollo S, Claypool RJ, et al. Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(5):582-587. Available in: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0807>
8. Hernández-Garduño E, Elwood RK. Demographic risk factors of pulmonary colonization by non-tuberculous mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(1):106-112.
9. Adjemian J, Daniel-Wayman S, Ricotta E, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(03):325-335. Available in: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1651491>
10. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, et al. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol.* 2020;11:303. Available in: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00303/full>
11. Marcoa R, Ribeiro AI, Zao I, Duarte R. Tuberculosis and gender - Factors influencing the risk of tuberculosis among men and women by age group. *Pulmonology.* 2018;24(3):199-202. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.03.004>
12. Min J, Park JS, Kim HW, Ko Y, Oh JY, Jeong Y-J, et al. Differential effects of sex on tuberculosis location and severity across the lifespan. *Sci Rep.* 2023;13(1):6023. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33245-5>
13. Lee JH, Park YE, Chong YP, Lee HJ, Shim TS, Jo K-W. Radiologic subtypes and treatment outcome of unclassifiable type *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *J Korean Med Sci.* 2023;38(3):e16. Available in: <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e16>
14. Kwon Y-S, Koh W-J, Daley CL. Treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2019;82(1):15-26. Available in: <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0060>
15. Busatto C, Vianna JS, da Silva LV Junior, Ramis IB, da Silva PEA. *Mycobacterium avium*: an overview. *Tuberculosis.* 2019;114:127-134. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.12.004>
16. Duan H, Han X, Wang Q, Wang J, Wang J, Chu N, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in a Chinese Tuberculosis Tertiary Care Center. *Sci Rep.* 2016;6(1):36299. Available in: <https://doi.org/10.1038/srep36299>
17. Brener ZZ, Zhuravenko I, Bergman M. Acute kidney injury in a patient with nontuberculous mycobacterial infections: a case report. *Cases J.* 2009;2(1):83. Available in: <https://doi.org/10.1186/1757-1626-2-83>
18. Danley J, Kwait R, Peterson DD, Sendecki J, Vaughn B, Nakisbendi K, et al. Normal estrogen, but low dehydroepiandrosterone levels, in women with pulmonary *Mycobacterium avium* complex. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(6):908-914. Available in: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-422OC>
19. Uwamino Y, Nishimura T, Sato Y, Tamizu E, Asakura T, Uno S, et al. Low serum estradiol levels are related to *Mycobacterium avium* complex lung disease: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1055. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4668-x>
20. Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:159150. Available in: <https://doi.org/10.1155/2014/159150>
21. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-638. Available in: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
22. Marriott I, Bost KL, Huet-Hudson YM. Sexual dimorphism in expression of receptors for bacterial lipopolysaccharides in murine macrophages: a possible mechanism for gender-based differences in endotoxic shock susceptibility. *J Reprod Immunol.* 2006;71(1):12-27. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2006.01.004>
23. Lu B, Jiang YJ, Choy PC. 17- $\beta$  estradiol enhances prostaglandin E2 production in human U937-derived macrophages. *Mol Cell Biochem.* 2004;262(1-2):101-110. Available in: <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000038222.08915.84>
24. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:737-744. Available in: <https://doi.org/10.1038/nri2394>
25. Nhamoyebonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis.* 2014;209 Suppl 3:S100-S106. Available in: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu147>

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



# Estereología pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exploración funcional pulmonar por imagen

## Pulmonary stereology in chronic obstructive pulmonary disease: pulmonary functional imaging examination

Aloisia Paloma Hernández-Morales,\* Robinson Emmanuel Robles-Hernández,\* Juan Carlos Vázquez-García\*

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

**RESUMEN.** Las imágenes obtenidas por tomografía computarizada se utilizan cada vez más para caracterizar con mayor precisión las enfermedades pulmonares. Se ha descrito una buena correlación con la función pulmonar, especialmente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualmente, la espirometría es el estándar de referencia en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero la tomografía computarizada se ha posicionado como método de imagen para identificar enfermedad temprana y progresión en enfermedad establecida. En la última década la evaluación funcional de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica por tomografía computarizada ha permitido incrementar la certeza diagnóstica, la evaluación y la predicción de la progresión de la enfermedad. Además, proporciona una mejor selección de pacientes para intervenciones terapéuticas. Múltiples métricas de tomografía computarizada se usan como biomarcadores de imagen en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica relacionadas con el pronóstico y se han correlacionado con las pruebas de función respiratoria. La presente revisión pretende analizar el papel actual y futuro de la tomografía computarizada en la evaluación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Palabras clave:** estereología, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, espirometría, tomografía computada.

### Abreviaturas:

TC = tomografía computada.  
EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
PFR = pruebas de función respiratoria.  
DLco = difusión pulmonar de monóxido de carbono.  
C6M = caminata de 6 minutos.  
IOS = oscilometría de impulso.  
IC = capacidad inspiratoria.  
IRV = volumen de reserva inspiratoria.  
TLC = capacidad pulmonar total.

**ABSTRACT.** Computed tomography images are increasingly used in order to characterize lung diseases more accurately. A good correlation with lung function has been described, especially in chronic obstructive pulmonary disease. Spirometry is currently the gold standard for chronic obstructive pulmonary disease diagnosis, but computed tomography has been positioned to identify early disease and to identify progression in established disease. In the last decade, the functional evaluation of chronic obstructive pulmonary disease by computer tomography has improved diagnostic certainty, evaluation and prediction of progression. Moreover, it allows selecting patients for therapeutic interventions. Multiple metrics are used as prognostic-related imaging biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease and have been correlated with respiratory function tests. This review aims to analyze the current and future role of CT in COPD.

**Keywords:** stereology, chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, computed tomography.

RV = volumen residual.  
VA = volumen alveolar.  
KCO = constante de caída exponencial de la concentración fraccional de CO en un tiempo de apnea.  
Rrs = resistencia del sistema respiratorio.  
Xrs = reactancia del sistema respiratorio.  
UH = unidades Hounsfield.  
TCC = tomografía computarizada cuantitativa.  
FEV<sub>1</sub>/FVC = volumen espiratorio forzado del primer segundo/capacidad vital forzada.  
FEV<sub>3</sub> = volumen espiratorio forzado en 3 segundos.

### Correspondencia:

**Dra. Aloisia Paloma Hernández-Morales**

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

**Correo electrónico:** aloisia\_hndz@yahoo.com.mx

Recibido: 11-VIII-2023; aceptado: 14-IX-2023.

**Citar como:** Hernández-Morales AP, Robles-Hernández RE, Vázquez-García JC. Estereología pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: exploración funcional pulmonar por imagen. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (1):21-28. <https://dx.doi.org/10.35366/114225>

FEV<sub>6</sub> = volumen espiratorio forzado en 6 segundos.  
 %AP = porcentaje del área de la pared.  
 CVR = cambio de volumen relativo.  
 RM = resonancia magnética.  
 FSP = flujo sanguíneo pulmonar medio.  
 PBV = volumen sanguíneo pulmonar.  
 MTT = tiempo de tránsito medio.  
 CDA = coeficiente de difusión aparente.  
 PET = tomografía por emisión de positrones.  
 R5 = resistencias totales de vía aérea.  
 R20 = resistencia de vía aérea central.  
 AX = área de reactancia.  
 Fres = frecuencia de resonancia.

## INTRODUCCIÓN

En los países de ingresos medios se ha descrito una prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de 8 a 13% entre los adultos de 30 a 79 años y más.<sup>1</sup> El Proyecto Latinoamericano para la Investigación de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PLATINO) describió una prevalencia de EPOC de 7.8 a 20.0%, más frecuente en hombres y a mayor edad, así como en personas con bajo nivel educativo, bajo índice de masa corporal y expuestas principalmente a tabaco. En el mundo existe una gran variación en el diagnóstico, con 10 a 95% de infradiagnóstico y 5 a 60% de sobrediagnóstico.<sup>2</sup> En 2030, a nivel mundial será la séptima causa de años de vida ajustados por incapacidad (DALYs, por sus siglas en inglés). Los costos atribuibles a la enfermedad se asocian principalmente con el número de exacerbaciones; en Estados Unidos, los costos directos de EPOC se estiman en \$50 billones de dólares de gastos directos en salud.<sup>3</sup>

La EPOC es una condición compleja y heterogénea, caracterizada por obstrucción crónica e irreversible al flujo de aire espiratorio, debido a la combinación de remodelación de la vía aérea y enfisema pulmonar. En la génesis de la enfermedad influyen factores genéticos, como deficiencia hereditaria de alfa-1 antitripsina, las deficiencias de metaloproteasas de matriz, los factores de desventaja infantil, así como la exposición a contaminantes de origen ocupacional, atmosférico o del interior del hogar.<sup>4</sup>

La evaluación y el seguimiento de la EPOC se hace tanto por parámetros clínicos, como por pruebas de función respiratoria (PFR). Recientemente, la mejora en la calidad de la imagen tomográfica y en la cuantificación de los parámetros volumétricos relacionados con el enfisema y el daño a la vía aérea permiten una mejor evaluación complementaria, que puede ser usada con fines de diagnóstico temprano y seguimiento. La presente revisión tiene por objetivo describir el estado actual de la información relacionada con la imagen funcional y las PFR, así como sus perspectivas futuras de uso clínico para la caracterización de la EPOC.

## DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN FUNCIONAL DE EPOC

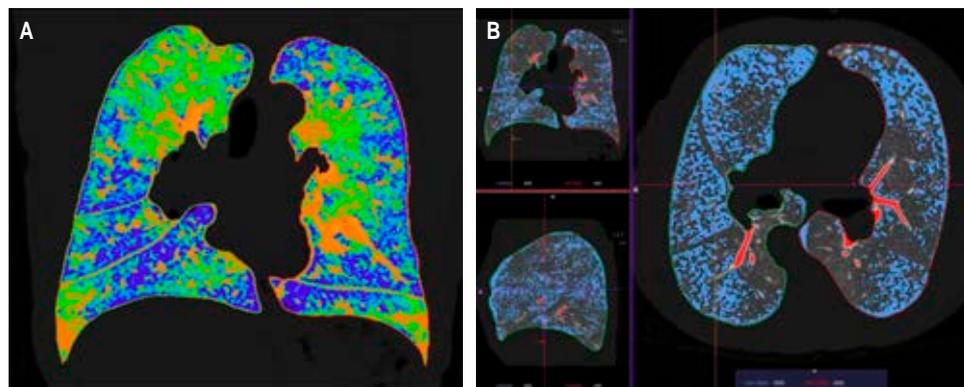
El diagnóstico actual de la EPOC se considera un constructo que integra causas o factores de riesgo, síntomas respiratorios persistentes y la presencia de obstrucción no reversible al flujo aéreo definida por un cociente  $< 0.7$  entre el volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada (FEV<sub>1</sub> y FVC, por sus siglas en inglés).<sup>5,6</sup> Sin embargo, estos criterios podrían modificarse en el futuro; diversas cohortes de pacientes que no cumplen con la definición de obstrucción muestran pérdida de la función pulmonar y mayor morbilidad asociada.<sup>7</sup>

Si bien la espirometría describe la limitación al flujo de aire, se pueden incorporar PFR adicionales, como la medición de: volúmenes estáticos por pletismografía, difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco), caminata de seis minutos (C6M) y oscilometría de impulso (IOS), los cuales pueden ser útiles para estadificar la enfermedad y adaptar el tratamiento médico a las necesidades de una población heterogénea. La pletismografía puede demostrar atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar, manifestado por una reducción de la capacidad inspiratoria (IC) y el volumen de reserva inspiratoria (IRV) con incremento de la capacidad pulmonar total (TLC) y el volumen de residual (RV). Estos indicadores definen hiperinsuflación pulmonar y atrapamiento aéreo, la pérdida del retroceso elástico<sup>8</sup> y la carga que deben romper los músculos respiratorios.<sup>8</sup> Además, se relaciona con mortalidad y exacerbaciones, pueden ser un indicador para cirugía de reducción de volumen, especialmente para IC y la relación RV/TLC.<sup>9,10</sup>

En principio, una DLco disminuida es un indicador de enfisema y puede deberse a una caída del volumen alveolar (VA), principalmente por defectos obstructivos y/o enfisema, con una caída del coeficiente de transferencia de monóxido de carbono (KCO).<sup>11</sup> Un valor de DLco  $< 60\%$  se asocia con disminución de la capacidad de ejercicio, riesgo de muerte independientemente del grado de obstrucción y puede representar un pequeño grupo con hipertensión pulmonar precapilar.<sup>12</sup> En fumadores sin obstrucción, un valor  $< 80\%$  predice un mayor riesgo de desarrollar EPOC.

La aplicación de la IOS proporciona información detallada sobre las propiedades de la vía aérea, estima la resistencia del sistema respiratorio (Rrs) y la reactancia del sistema respiratorio (Xrs). Los hallazgos en la EPOC consisten en un aumento de Rrs y una disminución del valor de Xrs.<sup>13</sup> Estos hallazgos sugieren una obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y, lo que es más importante, se correlacionan con la gravedad de la obstrucción a este nivel.

La C6M es una prueba de ejercicio submáximo. Es señal de la capacidad funcional en relación con el ejercicio. Puede mostrar indirectamente el consumo máximo de oxígeno y se considera más representativa de la actividad

**Figura 1:**

TC representativa de la evaluación volumétrica. **A)** Se aprecia en plano coronal el mapeo paramétrico, donde cada color corresponde a un vóxel con un percentil diferente, el punto de corte es el percentil 15. **B)** Se observa la evaluación del mapeo paramétrico en reconstrucción multiplanar, donde todos los vóxeles en azul corresponden a zonas de baja atenuación, menores a punto de corte -950 UH (unidades Hounsfield).

diaria de los pacientes. Una distancia reducida es un índice adecuado de incapacidad funcional y un mayor riesgo de mortalidad,<sup>14</sup> aunque no es clara la predicción de hospitalización por exacerbación.

### EVALUACIÓN TOMOGRÁFICA

En 1970 Hounsfield desarrolló la tomografía computarizada (TC) para el uso clínico. El enfisema fue descrito por tomografía a finales de 1970 e inicios de 1980. Previamente, se requería de estudios histológicos y *post mortem* para evaluar los cambios estructurales pulmonares. La introducción de la TC hizo posible visualizar el tórax y la estructura pulmonar de forma no invasiva. En 1978, Rosenblum y colaboradores describieron las áreas de baja atenuación y densidad pulmonar promedio en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC.<sup>15</sup>

La necesidad de la comprensión del proceso fisiopatológico de la EPOC se traduce en la necesidad de cuantificar el daño a parénquima y vía aérea como un medio para relacionar estrechamente las alteraciones fisiológicas y las manifestaciones clínicas. La estereología (interpretación espacial por secciones) es la cuantificación del volumen pulmonar por imagen y se usó inicialmente en histopatología para ser adoptada posteriormente al análisis cuantitativo por tomografía, al análisis del pulmón normal y después se expandió al campo de la EPOC, para proporcionar información numérica de enfisema, y desarrollo de un sistema de estratificación visual al estimar la cantidad de cortes axiales de tomografía, los cuales mostraron una fuerte asociación con la obstrucción al flujo de aire y con los especímenes histológicos. Posteriormente, se desarrollaron técnicas automatizadas para segmentar el parénquima pulmonar y cuantificar el enfisema. Las dos principales técnicas inicialmente descritas utilizaron el principio donde las regiones enfisematosas están representadas por áreas de baja atenuación: el primer método se llama densitometría por tomografía y el segundo densitometría percentilar, incluye la elección de un promedio en la curva de distribución, el

cual provee la densidad en unidades Hounsfield (UH) bajo el cual un porcentaje de vóxeles están distribuidos<sup>15</sup> (Figura 1). La Sociedad de Radiología de Norteamérica ha promovido la estandarización de la densitometría pulmonar para EPOC dentro del marco de la Alianza de Biomarcadores Cuantitativos de Imagen (*Quantitative Imaging Biomarkers Alliance*® [QIBA®]).<sup>16</sup>

### Fisiopatogenia y asociación con imagen

La evaluación histológica cuantitativa del pulmón enfermo, así como la de imágenes pulmonares mejoradas (como la TC) y un creciente conocimiento sobre inflamación, señalización celular y muerte celular, entre otros, han proporcionado un gran paso en la comprensión de la EPOC. En este contexto, la determinación de los volúmenes pulmonares es un parámetro clave en la estereología pulmonar para interpretar adecuadamente el daño cuantitativo. Hogg y colaboradores en 1968 proporcionaron datos fisiológicos clave que respaldaban que el sitio principal de mayor resistencia de las vías respiratorias en la EPOC eran las vías respiratorias pequeñas, en el rango de 2 mm de diámetro,<sup>16</sup> los autores concluyeron que el aumento de la resistencia pulmonar podría deberse a la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas por moco, al estrechamiento o a la oclusión por fibrosis, como confirmó Thurlbeck.<sup>17</sup> La patogénesis en el incremento de volumen pulmonar y en la fisiopatología del incremento en la resistencia de la vía aérea pequeña incluye la relacionada con el proceso inflamatorio celular y mediada por inmunidad innata y adaptativa. Esta inflamación persiste durante varios años incluso después de dejar de fumar, lo que sugiere mecanismos de autoperpetuación.

Existe una fuerte correlación entre la evaluación cuantitativa de la densidad tomográfica y la cuantificación patológica. El porcentaje de las áreas de baja atenuación por TC están relacionados con el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. Esto muestra que los fumadores con una espirometría normal, pero con hallazgos anormales en tomografía, como el enfisema, puede tener potencial desarrollo a obstrucción de la

vía aérea en el futuro, comparados con los no fumadores.<sup>18</sup> Se ha demostrado con el uso de TC para el análisis de piezas histopatológicas (microTC) que el número de bronquiolos terminales y transicionales está reducido hasta en 40% en EPOC leve a moderado y hasta 80% en enfermedad grave. Estos hallazgos sugieren que esta vía aérea representa un «área silente» dentro del pulmón donde el daño puede acumularse sin ser notado.<sup>19</sup> La resistencia al flujo de aire de las vías respiratorias pequeñas es el principal sitio de obstrucción en pacientes con EPOC y precede al inicio de la destrucción enfisematosa en los fenotipos de EPOC con enfisema centrilobulillar y paraseptal. Las vías respiratorias pequeñas (menores a 2 mm) no pueden ser visualizadas directamente utilizando escáneres de TC; por lo tanto, el hallazgo de atrapamiento de aire, que se observa como disminución en la atenuación pulmonar en la TC espiratoria, puede usarse como signo indirecto de disfunción de las vías respiratorias pequeñas en la EPOC, y también puede ser cuantificado volumétricamente; se cree que este hallazgo es causado por el colapso temprano de las vías respiratorias pequeñas al espirar.

### Correlación entre la extensión del enfisema y los parámetros funcionales

La evaluación visual y subjetiva del enfisema utilizando TC con cortes contiguos de 10 mm de espesor comenzó en

1986; se observaron correlaciones significativas entre las puntuaciones visuales de la TC y el enfisema macroscópico. Mediante la evaluación visual pulmonar, la gravedad del enfisema se correlaciona bastante bien con los parámetros fisiológicos ( $FEV_1$  y  $FEV_1/FVC$ ) y el estadio GOLD. El coeficiente de correlación oscila entre 0.67 (para el estadio GOLD) y  $-0.74$  (para  $FEV_1/FVC$ ). En particular, el rango de los coeficientes de correlación es similar a las correlaciones entre la extensión del enfisema en TC cuantitativa (TCC) y cada parámetro fisiológico (0.62 para el estadio GOLD y  $-0.70$  para  $FEV_1/FVC$ ).<sup>16</sup> Sin embargo, el acuerdo entre lectores con respecto a la gravedad del enfisema en la evaluación visual tiende a ser variable, por lo que se prefiere la tomografía cuantitativa para evaluar la gravedad del enfisema. Además, se ha demostrado que las mediciones de TC se correlacionan mejor con la medición macroscópica del enfisema. En la *Tabla 1* se muestran las relaciones entre los parámetros tomográficos y las PFR.

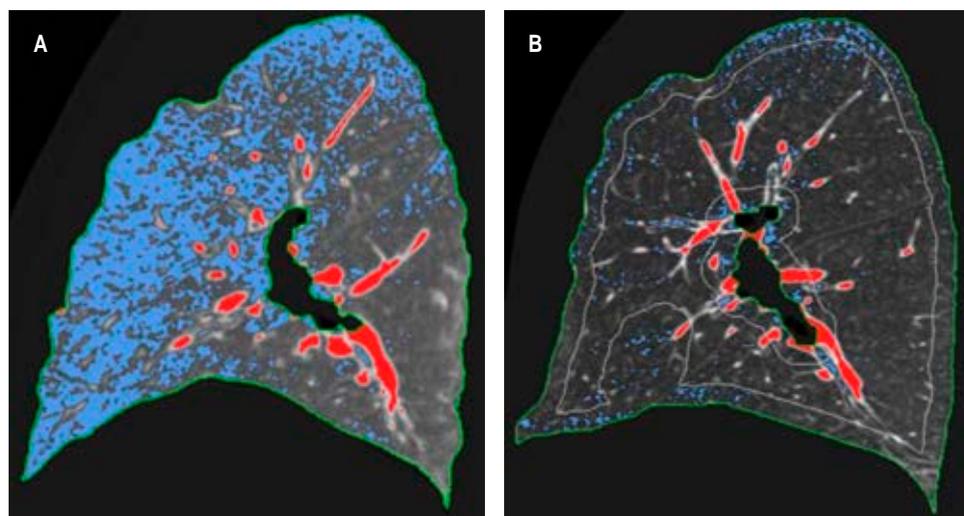
### Heterogeneidad regional del enfisema

La distribución basal del enfisema se asocia con una mayor alteración del  $FEV_1$ , pero con una menor alteración del intercambio gaseoso ( $PaO_2$ ) y del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno, comparado con la distribución apical del enfisema.<sup>16</sup> Las áreas de enfisema en la TC se encuentran con más frecuencia en las áreas centrales del pulmón que

**Tabla 1:** Aplicación de pruebas de función respiratoria en la EPOC y su relación con la tomografía computada con mapeo paramétrico.

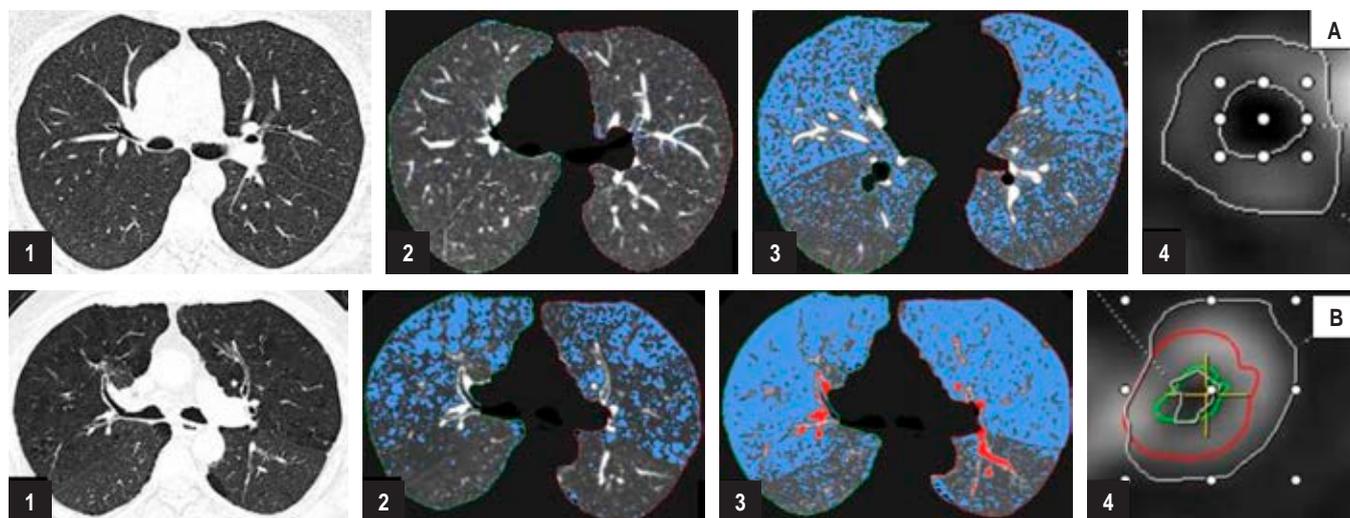
Prueba	Desenlaces clínicos de las PFT	Correlación con TC
Pletismografía corporal	CI, VR/CPT incrementados indican mayor disnea, riesgo de muerte y pueden ser indicador de cirugía de reducción de volumen cuando existe una hiperinsuflación grave	El VGIT y porcentaje predicho CPT tienen una correlación positiva ( $R^2$ 0.33) con el porcentaje de enfisema, con un AUC de 0.79, indicando hiperinsuflación
Difusión de monóxido de carbono	Una DLCO con valores $< 60\%$ se asocia con disminución de la capacidad de ejercicio y riesgo de muerte. Disminuida en hipertensión pulmonar precapilar. En no obstruidos valores $< 80\%$ predicen un riesgo de desarrollar EPOC	Un porcentaje del predicho disminuido de KCO y DLCO tienen una correlación positiva con el porcentaje de enfisema sobre todo cuando es mayor de 10% con AUC de 0.78
Oscilometría	La IOS es más sensible que la espirometría para identificar la patología de la vía aérea periférica. Además, en pacientes con EPOC con $FEV_1 < 50\%$ la Xrs es un indicador muy sensible de exacerbaciones y mortalidad	El análisis de IOS especialmente un índice $R5-R20 > 0.07$ kPa tiene una correlación positiva ( $r^2 = 0.599$ ) con la enfermedad de vía aérea pequeña relacionado con atrapamiento aéreo (OR 2.01) identificando enfermedad temprana
Caminata de 6 min	Distancia reducida en la C6M indica incapacidad funcional y un mayor riesgo de mortalidad	La caminata de 6 minutos tiene una correlación con positiva con la gravedad y el porcentaje de enfisema ( $r = 0.55$ )
Otros valores o índices de la espirometría	$FEV_1/FEV_6$ es sencilla, tiene buena sensibilidad especificidad y buen predictor de exacerbaciones. $FEV_3/FEV_6$ valores inferiores al LIN se asocian a mala calidad de vida, exacerbaciones y obstrucción. Útil para diagnóstico temprano	$FEV_1/FEV_6$ mayor atrapamiento de gases y grosor de la pared de la vía aérea $FEV_3/FEV_6$ tiene una buena correlación con enfermedad de vía área pequeña y enfisema

PFT = pruebas de función respiratorias. AUC = área bajo la curva (por sus siglas en inglés). CI = capacidad inspiratoria. CPT = capacidad pulmonar total. C6M = caminata de 6 minutos. DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (por sus siglas en inglés). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  $FEV_1$  = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.  $FEV_3$  = volumen espiratorio forzado al segundo 3.  $FEV_6$  = volumen espiratorio forzado al segundo 6. IOS = oscilometría de impulso. KCO = constante de Korgh. kPa = kilopascales. LIN = límite inferior de la normalidad. OR = odds ratio. R5 = resistencias totales. R20 = resistencias centrales. Xrs = área de reactividad. VGIT = volumen de gas intratorácico. VR = volumen dual.



**Figura 2:**

Mapeo paramétrico en plano sagital. **A)** Se aprecia la distribución predominante de los vóxeles anterior y superior. **B)** La distribución de los vóxeles en azul en el centro y periferia parenquimatosa pulmonar; diferencias en distribución se correlaciona con mayor alteración del FEV<sub>1</sub>, limitación al flujo de aire.



**Figura 3:** MPR CT en pacientes con EPOC y pre-EPOC secundario a tabaco. **A)** Se muestra una tomografía computada de un paciente exfumador con disnea sin obstrucción espirométrica: los hallazgos tomográficos en A1 una tomografía en alta resolución normal; en A2 el mapa paramétrico (MPR) muestra un volumen de 4,482 mL, índice de enfisema de 3.4%; en A3 MPR en espiración con atrapamiento aéreo de 43.9%, y el análisis de la vía aérea un porcentaje del área de la pared (%AP) en A4 de 0.80. Sus PFR se caracterizan por atrapamiento aéreo en pletismografía corporal (RV/TLC 142% predicho). **B)** Se muestra una tomografía computada de un paciente con EPOC GOLD 2 por tabaco, disnea mMRC2: con patrón de enfisema centrilobulillar y paraseptal en B1; MPR en B2 con volumen de 6,558 mL, índice de enfisema de 21.9; MPR B3 con atrapamiento aéreo de 56.8% y el análisis de la vía aérea con %AP en B4 de 0.93. Sus PFR se caracterizan por atrapamiento aéreo en pletismografía (RV/TLC 161% pred, DLCO ajustado 57% predicho).

en las distales y la extensión del enfisema central e inferior correlaciona mucho más con la limitación del flujo de aire comparado con el enfisema distal (*Figura 2*).

### Correlación entre las medidas de la vía aérea y parámetros funcionales

Muchos estudios han demostrado que los pacientes con mayor porcentaje del área de la pared (%AP) tienen un FEV<sub>1</sub>

más bajo expresado como porcentaje predicho. El %AP se ha considerado la métrica más comúnmente empleada para la investigación clínica, y existen correlaciones modestas entre éste y el deterioro fisiológico pulmonar. Se han descrito correlaciones moderadas entre las medidas de la pared de las vías respiratorias y la obstrucción del flujo de aire (FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub> como porcentaje predicho) y se observan correlaciones más fuertes cuando sólo se analizan las vías respiratorias pequeñas. El cambio de volumen relativo

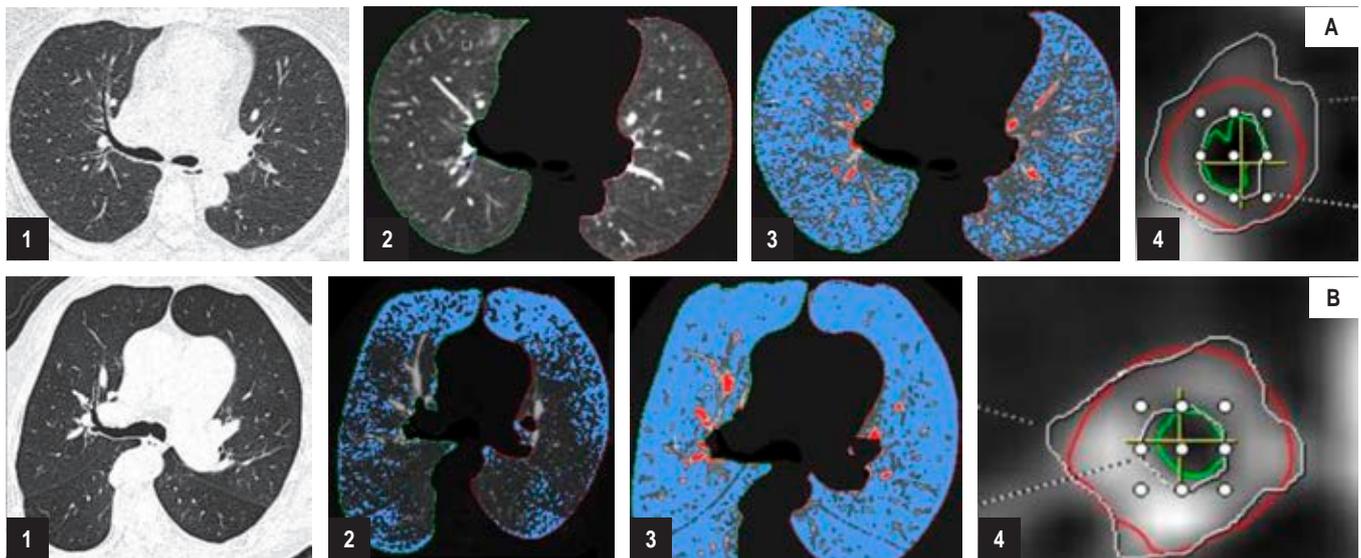
(CVR) es el parámetro que muestra que el atrapamiento de aire puede ser cuantificado basado en la densidad pulmonar relativa en espiración e inspiración, expresando así el grado real de atrapamiento aéreo como la diferencia del porcentaje relativo de los umbrales en inspiración (-950 UH) y espiración (-860 UH).

Otros métodos son el índice de atrapamiento de aire, que incluye la relación entre el volumen pulmonar espiratorio e inspiratorio (E/I-relación LV) y la relación espiratoria a inspiratoria de la densidad pulmonar media (E/I-relación MLD). E/I-MLD se correlaciona con parámetros clínicos de EPOC como el índice BODE ( $r = 0.48 - 0.68$ ) y E/I-LV muestra una correlación muy elevada con E/I-MLD ( $r = 0.95$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>16</sup>

Otras pruebas han encontrado una disfunción de la vía aérea pequeña, relacionada con el grado de atrapamiento y el porcentaje de daño en el mapa paramétrico (Figuras 3 y 4); la disfunción de vía aérea pequeña evaluada por los parámetros de IOS en pacientes con EPOC está presente en todas las exacerbaciones de la enfermedad, particularmente en pacientes GOLD 3-4. En comparación con los pacientes con parámetros de IOS normales, los pacientes con anomalías en los parámetros de IOS tienen más síntomas respiratorios, una obstrucción más grave de las vías respiratorias y anomalías estructurales en las imágenes.<sup>15</sup>

## OTROS MÉTODOS DE IMAGEN

Las imágenes de resonancia magnética (RM) pueden proporcionar información funcional mediante técnicas de perfusión y ventilación en pacientes con EPOC; con la técnica de perfusión por RM, el flujo sanguíneo pulmonar puede evaluarse cuantitativamente. Las alteraciones de la perfusión en la EPOC suelen mostrar un bajo grado de realce no homogéneo del contraste, especialmente en áreas de enfisema grave y con disminución de la intensidad máxima de la señal. En pacientes con enfisema grave, la evaluación visual de perfusión mediante RM 3D muestra una alta concordancia con la destrucción del parénquima. El análisis cuantitativo confirma la disminución de los parámetros de perfusión y se correlaciona con el empeoramiento del FEV<sub>1</sub>/FVC y el aumento del índice de enfisema en la TC. La RM de perfusión en la EPOC muestra un valor reducido y un cambio heterogéneo en el flujo sanguíneo pulmonar medio (FSP), el volumen sanguíneo pulmonar (PBV) y el tiempo de tránsito medio (MTT), en comparación con voluntarios normales. Otros avances en la imagen de resonancia magnética son los evaluados mediante gases hiperpolarizados, como helio y xenón, los cuales se expresan mediante defectos ventilatorios y se puede cuantificar a través del coeficiente de difusión aparente (CDA) expresado en porcentajes;



**Figura 4:** Mapa paramétrico por tomografía computada en pacientes con daño por humo de leña en diferentes etapas de la enfermedad. **A)** Se muestra una tomografía computada de un paciente expuesto a humo de leña, bronquitis crónica sin obstrucción espirométrica: con TC alta resolución normal en A1; en A2 MPR con volumen de 3,960 mL e índice de enfisema prácticamente nulo de 0.9%; en A3 MPR espiración con atrapamiento aéreo de 40.9%, y el %AP en A4 de 0.81. Sus PFR se caracterizan por incremento de las resistencias de vía aérea pequeña en oscilometría (R5Hz 146% pred, R20Hz 130% pred, R5Hz-R20Hz 0.15 KPa L/s). **B)** Se muestra una tomografía computada de un paciente EPOC GOLD 2 expuesto a humo de leña, bronquitis crónica: la tomografía demuestra en B1 patrón en mosaico, nódulos centrilobulillares de baja atenuación y un incremento en el eje anteroposterior de la caja torácica; en B2 MPR con volumen de 3,973 e índice de enfisema de 25%; B3 MPR espiración importante atrapamiento aéreo de 75.8% y en B4 %AP de 0.84. Sus PFR se caracterizan por incremento de las resistencias de vía aérea pequeña en oscilometría (R5Hz 265% pred, R20Hz 142% pred, R5Hz-R20Hz 0.6 KPa L/s).

estos defectos ventilatorios del CDA se correlacionan significativamente con pruebas de función pulmonar ( $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  y  $DLco$ ).<sup>16</sup>

La tomografía computada de doble energía, otra técnica de imagen para la evaluación de los pacientes con EPOC, muestra que los cambios anatómicos influyen en el intercambio gaseoso alveolar y en el flujo sanguíneo pulmonar. El volumen de sangre pulmonar, evaluado por esta técnica se puede utilizar para la evaluación de la perfusión pulmonar como sustituto del flujo sanguíneo pulmonar dinámico derivado de la TC; un protocolo más simple que mantiene similitud cuantitativa.

Las imágenes dinámicas de perfusión con TC multidetector también pueden proporcionar la perfusión regional. Se ha demostrado que los fumadores con hallazgos sutiles de enfisema centrolobulillar en la TC y con espirometría normal muestran aumentada la heterogeneidad regional de la perfusión pulmonar en comparación con los sujetos que nunca fumaron y los fumadores con una imagen de TC normal. Esta técnica requiere de un bolo central de material de contraste con alta presión y explora una extensión axial limitada del pulmón durante una exploración cardíaca sincronizada.

El xenón es un gas radiopaco y su concentración en el espacio alveolar se puede medir en función de los cambios de atenuación de la imagen de TC. Debido a la variabilidad en la atenuación pulmonar de referencia, entre imágenes por artefactos de registro erróneo y diferentes niveles de respiración, la medición precisa de la función de ventilación pulmonar es limitada. Dos gases estables, xenón y criptón, con números atómicos elevados (54 y 36, respectivamente) son elegibles para imágenes de ventilación con TC de energía dual. Para las imágenes de ventilación con xenón con TC de energía dual, el paciente generalmente inhala xenón estable a una concentración de 30% (mezcla de 30% de xenón y 70% de oxígeno) durante 1 minuto a 1 min y 30 segundos y con el uso de un sistema de inhalación de gas de xenón.

La ventilación y la perfusión regionales también se pueden evaluar con tomografía por emisión de positrones (PET), utilizando el isótopo  $^{13}N_2$  como gas disuelto en solución salina. La heterogeneidad espacial de la perfusión pulmonar también se ha descrito con PET con solución salina  $^{13}N_2$  y la heterogeneidad regional en la perfusión ha aumentado en pacientes con EPOC leve en comparación con controles sanos, después de ajustar los cambios regionales en la densidad del tejido pulmonar y la ventilación. Estos resultados sugieren que los cambios de perfusión regional pueden preceder a la destrucción del parénquima pulmonar en la EPOC. Por lo tanto, este método de imagen puede servir como un biomarcador temprano.

## CONCLUSIONES

Existe una adecuada correlación de las PFR y la evaluación cuantitativa mediante TC, así como otras técnicas de ima-

gen. Esto ha permitido ampliar el conocimiento del proceso fisiopatológico; sus múltiples métricas muestran utilidad para la detección de hallazgos iniciales en EPOC temprano. Además, la imagen por TC con mapeo paramétrico se perfila para mejorar el diagnóstico y permitir el seguimiento de este tipo de pacientes, así como para el implemento de estrategias terapéuticas tempranas.

## REFERENCIAS

1. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447-458. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00511-7.
2. Ho T, Cusack RP, Chaudhary N, Satia I, Kurmi OP. Under-and over-diagnosis of COPD: A global perspective. *Breathe (Sheff).* 2019;15(1):24-35. doi: 10.1183/20734735.0346-2018.
3. Press VG, Konezka RT, White SR. Insights about the economic impact of chronic obstructive pulmonary disease readmissions post implementation of the hospital readmission reduction program. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(2):138-146. doi: 10.1097/mcp.0000000000000454.
4. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G; Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(5):577-590. doi: 10.1513/pats.200707-100rp.
5. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí AA, Criner GJ, et al.; ATS/ERS Task Force for COPD Research. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):159-172. doi: 10.1183/16000617.00000315.
6. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(1):69-81. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.
7. Han MLK, Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From GOLD 0 to pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(4):414-423. doi: 10.1164/rccm.202008-3328PP.
8. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121(5):1434-1440. doi: 10.1378/chest.121.5.1434.
9. Kim YW, Lee CH, Hwang HG, Kim Y IL, Kim DK, Oh YM, et al. Resting hyperinflation and emphysema on the clinical course of COPD. *Sci Rep.* 2019;9(1):3764. doi: 10.1038/s41598-019-40411-1.
10. Washko GR, Martinez FJ, Hoffman EA, Loring SH, Estépar RSJ, Diaz AA, et al.; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Physiological and computed tomographic predictors of outcome from lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):494-500. doi: 10.1164/rccm.200906-0911oc.
11. Salzman SH. Which pulmonary function tests best differentiate between COPD phenotypes? *Respir Care.* 2012;57(1):50-57; discussion 58-60. doi: 10.4187/respcare.01585.
12. Kim YW, Lee CH, Hwang HG, Kim Y-IL, Kim DK, Oh YM, et al. Decline in carbon monoxide transfer coefficient in chronic obstructive

- pulmonary disease. *J Clin Med.* 2020;9(5):1512. doi: 10.3390/jcm9051512.
13. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al.; ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003;22(6):1026-1041. doi: 10.1183/09031936.03.00089403.
  14. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: Change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(1):28-33. doi: 10.1183/09031936.03.00034603.
  15. Ostridge K, Wilkinson TMA. Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *Eur Respir J.* 2016;48(1):216-228. doi: 10.1183/13993003.00041-2016.
  16. Lee SD. COPD: Heterogeneity and personalized treatment. Berlín, Alemania: Springer Berlin Heidelberg; 2017. pp. 1-341.
  17. Mascalchi M, Camiciottoli G, Diciotti S. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis.* 2017;9(9):3319-3345. doi: 10.21037/jtd.2017.08.17.
  18. Serifoglu I, Ulubay G. The methods other than spirometry in the early diagnosis of COPD. *Tuberk Toraks.* 2019;67(1):63-70. doi: 10.5578/tt.68162.
  19. Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1248-1256. doi: 10.1056/nejmra1900475.
- Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.



# Importancia de la proteína antimicrobiana bactericida que aumenta la permeabilidad en enfermedades respiratorias

## Importance of the bactericidal antimicrobial protein that increases permeability in respiratory diseases

Silvia Guzmán-Beltrán,\* Heidi A Luna-Villagómez,\*<sup>‡</sup> César A Páez-Cisneros,\*<sup>‡</sup>  
Mayra A Santos-Méndez,\*<sup>§</sup> Marcos E Reyes-Lazcano\*<sup>¶</sup>

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México; <sup>‡</sup>Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>§</sup>Universidad Autónoma Metropolitana; <sup>¶</sup>Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

**RESUMEN.** La proteína bactericida que aumenta la permeabilidad es una proteína del sistema inmune que participa en la defensa contra patógenos. Esta proteína puede unirse a las membranas de bacterias Gram negativas, alterando la permeabilidad e induciendo la lisis. También se une a los lipopolisacáridos libres al inhibir la señalización que lleva a la inflamación. Además, esta proteína induce opsonización, contribuyendo a la fagocitosis. El papel de la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad, durante las infecciones por bacterias Gram positivas aún es controversial, pero se ha demostrado su inducción durante la meningitis ocasionada por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* y durante infecciones respiratorias generadas por el virus de la influenza A, posiblemente modula la producción de citocinas proinflamatorias. En otros padecimientos respiratorios como: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística y el asma, se producen por lo común autoanticuerpos contra esta proteína, disminuyendo sus niveles séricos, lo que repercute en la defensa contra infecciones pulmonares. Por ello, es importante comprender el papel de la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad durante las enfermedades respiratorias, con el fin de proponer posibles terapias para mejorar la salud de los pacientes.

**Palabras clave:** proteína bactericida que incrementa la permeabilidad bacteriana, infecciones microbianas, inflamación y autoinmunidad.

### Abreviaturas:

BPI = proteína bactericida que aumenta la permeabilidad (del inglés: *Bactericidal/Permeability Increasing protein*).  
EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
ERN = especies reactivas de nitrógeno.  
ERO = especies reactivas de oxígeno.

**ABSTRACT.** The bactericidal permeability increasing protein is a molecule of the immune system which participates in the defense against pathogens. This protein binds to Gram-negative bacterial membranes altering permeability and inducing lysis. It also binds to free lipopolysaccharides, inhibiting the signal that leads to inflammation. In addition, this protein induces opsonization activity contributing to phagocytosis. The role of the bactericidal permeability increasing protein, during infections by Gram-positive bacteria is still controversial. However, this protein increases in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* and during respiratory infections caused by the influenza A virus, possibly modulating the production of proinflammatory cytokines. In other respiratory disorders such as chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, and asthma, the production of autoantibodies against this protein is recurrent. This antibody production reduces the bactericidal permeability increasing protein serum levels, decreasing antimicrobial defense against pulmonary infections. Therefore, it is essential to understand the role of this protein during respiratory diseases to propose possible therapies to improve patient health.

**Keywords:** bactericidal protein that increases bacterial permeability, microbial infections, inflammation and autoimmunity.

FEV<sub>1</sub> = fracción espirada total en el primer segundo.  
FQ = fibrosis quística.  
FVC = fracción del volumen total espirado.  
LBP = proteína de unión a lipopolisacáridos (del inglés: *Lipopolysaccharide-Binding Protein*).  
LPS = lipopolisacárido.  
TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa.

### Correspondencia:

Dra. Silvia Guzmán-Beltrán

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

Correo electrónico: sguzman@iner.gob.mx

Recibido: 05-VII-2023; aceptado: 11-IX-2023.

**Citar como:** Guzmán-Beltrán S, Luna-Villagómez HA, Páez-Cisneros CA, Santos-Méndez MA, Reyes-Lazcano ME. Importancia de la proteína antimicrobiana bactericida que aumenta la permeabilidad en enfermedades respiratorias. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (1):29-35. <https://dx.doi.org/10.35366/114226>

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune tiene como propósito proteger a los organismos de los agentes infecciosos.<sup>1,2</sup> Los macrófagos y los neutrófilos son células del sistema inmune con la capacidad de ingerir a los patógenos, destruyéndolos de manera eficaz en los fagosomas mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN) y moléculas antimicrobianas de origen proteico, esto contribuye a una defensa polifacética, coordinada y altamente eficaz. Las ERO producidas por neutrófilos y macrófagos son: anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y ácido hipocloroso (HOCl); mientras que las ERN son: óxido nítrico (NO), dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ) y peroxinitrito ( $ONOO^-$ ).<sup>1</sup> Estas especies son tóxicas en gran medida para los patógenos, lo que conduce a su muerte.

Sin embargo, algunos patógenos, como *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*, son resistentes al ataque oxidante; por ello, es necesaria la producción de péptidos y proteínas antimicrobianas para eliminar al patógeno.<sup>3,4</sup> Entre los péptidos antimicrobianos se incluyen defensinas, granzimas, catelicidinas, y otros péptidos catiónicos y proteínas como la lactoferrina y la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad (BPI, del inglés *bactericidal/permeability increasing protein*) para asegurar la eliminación de los patógenos.<sup>2,5</sup>

El objetivo de esta revisión es mostrar la importancia de BPI durante diversas enfermedades respiratorias. Se explorarán los mecanismos por los cuales BPI contribuye a la eliminación de patógenos y se proporcionará una visión integral de la importancia de BPI como componente esencial de la respuesta inmune.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE BPI

La proteína BPI es miembro de la familia de proteínas transportadoras de lípidos, las cuales se pueden unir a diversas moléculas lipídicas como lipopolisacáridos (LPS). Los diferentes miembros de la familia incluyen proteínas que participan en la respuesta inmune innata, como: LPB (*Lipopolysaccharide-Binding Protein*), PLUNC (*Palate, Lung, and Nasal epithelium Clone*), CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) y PLTP (*Phospholipid Transfer Protein*).<sup>6</sup>

La BPI se expresa en diversos tipos celulares como: neutrófilos, polimorfonucleares, eosinófilos, macrófagos, plaquetas y células epiteliales.<sup>7</sup> BPI está formada de 456 residuos de aminoácidos, con peso molecular de 55,000 Daltons (Da), de naturaleza catiónica.<sup>8</sup> En análisis de cristalografía de rayos X, BPI posee una estructura bipartita en forma de «boomerang» compuesta por dos dominios principales: un dominio amino-terminal (N-terminal) y un dominio carboxi-terminal (C-terminal), separadas por una región rica en prolina. Posee dos sitios de unión a lípidos

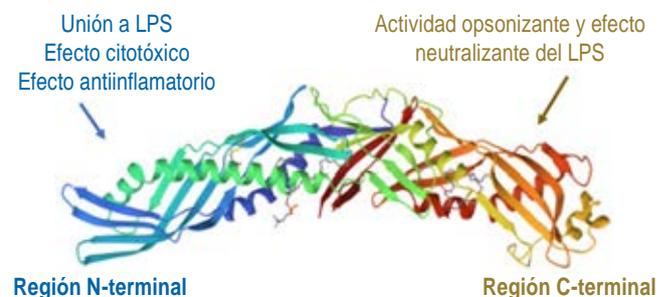
apolares, uno en cada mitad de la molécula, que le permite la unión con las cadenas de acilo hidrofóbicas de los LPS.<sup>9</sup>

La estructura primaria de BPI revela que la región N-terminal tiene una carga positiva debido a la abundancia de residuos básicos, principalmente lisina. La característica catiónica de las proteínas y péptidos antimicrobianos les permite interactuar con LPS que se encuentra en la envoltura bacteriana cargada negativamente.<sup>10</sup> BPI es una molécula esencial en la respuesta inmune, ya que tiene acción antimicrobiana, efecto opsonizante y actividad antiinflamatoria.<sup>7</sup> En la *Figura 1* se ilustra la estructura tridimensional de la proteína.

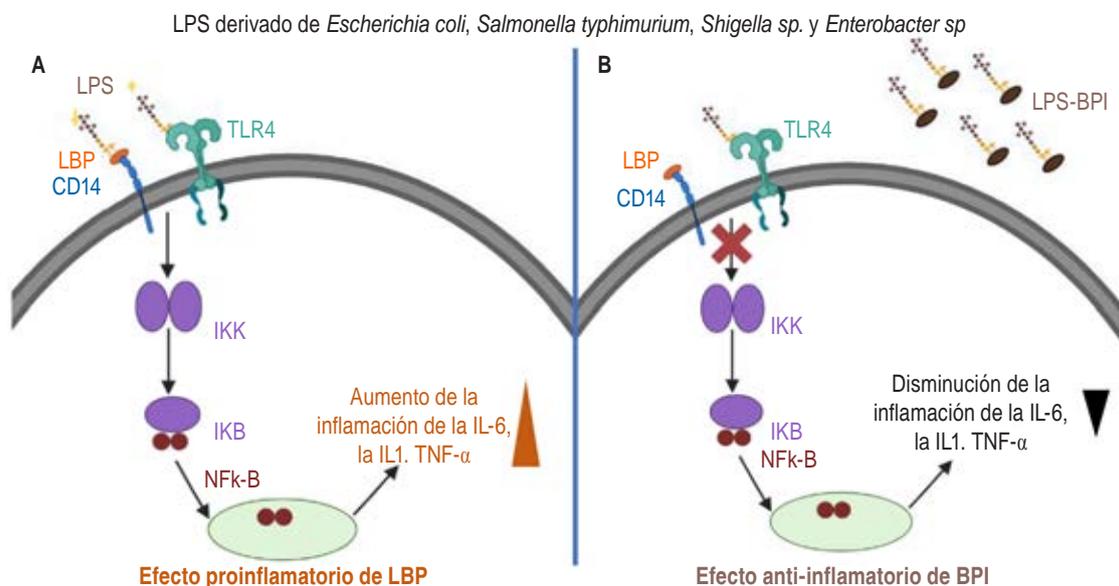
## IMPORTANCIA DE BPI EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Las enfermedades respiratorias representan un problema importante a nivel global. Los padecimientos infecciosos causan millones de muertes en el mundo, por ejemplo, los contagios por virus de influenza A ocurren en todo el mundo y provocan entre 3 y 5 millones de casos graves y entre 0.29 y 0.65 millones de muertes. Al año, la tuberculosis mata a 1.6 millones de personas, mientras que 2.5 millones mueren de neumonía, de quienes 30% son niños menores de cinco años. Otras enfermedades respiratorias no infecciosas que causan pérdidas humanas son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que es la tercera causa de muerte en todo el mundo, sólo en 2019 provocó 3.23 millones de muertes. El asma, causa en promedio mil muertes al día;<sup>11</sup> en cuanto a la fibrosis quística (FQ), a pesar de ser una enfermedad rara, nacen en promedio 300 personas con este padecimiento en México.<sup>12</sup>

En diversas enfermedades respiratorias se ha descrito que la proteína BPI presenta niveles altos, tomando un papel esencial en diversos padecimientos. Esto se puede explicar porque tiene la capacidad de combatir infecciones, regular la inflamación y modular la respuesta inmune en los pulmones,



**Figura 1:** Características estructurales y funcionales de BPI. La región N-terminal se une a lipopolisacárido (LPS) de las bacterias vivas formando poros en la superficie celular. Además, tiene efecto antiinflamatorio mientras que la región C-terminal aumenta la opsonización. Ilustración modificada de: Beamer LJ, et al.<sup>9</sup>



**Figura 2:** Modo de acción de LBP y BPI. LPS unido a LBP es capaz de activar un estado inflamatorio por la unión a CD14 y a TLR4 (A). Mientras que BPI puede unirse al LPS libre y evitar la señalización por LBP disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias (B).

LBP = proteína de unión a lipopolisacáridos. LPS = lipopolisacárido. BPI = proteína bactericida que aumenta la permeabilidad. IKK = proteína cinasa. IKB = inhibidor de NF-kappa-B. NFk-B = factor nuclear kappa B. TLR4 = receptor tipo toll 4. CD14 = receptor de membrana (del inglés *cluster of differentiation* [CD]). IL-1 y IL-6 = interleucinas 1 y 6. TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa.

Figura creada con BioRender.com

lo que la convierte en un factor clave en la protección del sistema respiratorio. Es posible que la BPI tenga potencial como marcador diagnóstico o inclusive posea uso terapéutico para tratar infecciones. De hecho, la BPI ha demostrado tener un papel crucial en la prevención y en el tratamiento de enfermedades respiratorias como infecciones virales y bacterianas, así como en EPOC, FQ y asma.

### BPI en infecciones bacterianas

La capacidad de BPI para unirse a LPS le permite tener acción antibacteriana hacia las Gram negativas como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella* y *Enterobacter spp.*, siendo efectiva a concentraciones nanomolares.<sup>2,10</sup>

La unión selectiva de BPI al lípido A de los LPS y a los fosfolípidos de la superficie bacteriana de las bacterias vivas, ocasiona aumento en la permeabilidad de la membrana y la formación de poros en la pared, lo que permite la entrada de otras moléculas antimicrobianas y generar la pérdida de la fuerza protón motriz, lisando a las bacterias. La carga positiva del dominio aminoterminal de BPI interactúa con la carga negativa de los LPS.<sup>13</sup>

La BPI tiene efecto antiinflamatorio ya que evita la producción de citocinas proinflamatorias desencadenadas por LPS. BPI pertenece a la familia de proteínas de transferencia de lípidos mencionada con anterioridad, donde también está incluida la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP, por sus siglas en inglés), que está presente en el suero.<sup>14,15</sup> A

diferencia de LBP, que facilita la activación proinflamatoria de monocitos por LPS, la unión de BPI a LPS reduce su capacidad para desencadenar la activación de endotoxinas.<sup>16</sup> LBP cataliza y dispersa los agregados de LPS y une a los monómeros de LPS a los complejos de receptores CD14/TLR-4, lo que desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias.<sup>16</sup> Debido a su alta afinidad por el LPS, la BPI aumenta el tamaño de los agregados de LPS, lo que evita que el LPS interactúe con el LBP y reduce la producción de citocinas proinflamatorias de los macrófagos.<sup>16-19</sup> En la *Figura 2* se ilustra el modo de acción antiinflamatorio de la BPI y el efecto opuesto de la proteína LBP.

Asimismo, se ha descrito el efecto opsonizante de BPI, que se le atribuye al dominio carboxilo de la proteína, ya que mejora la entrega de vesículas derivadas de membrana externa de bacterias Gram negativas a las células dendríticas. Se demostró que la preincubación de *E. coli* con 50 nM de BPI aumenta la fagocitosis en neutrófilos en ausencia de suero, pero incrementa a 100% en presencia de suero, lo que acelera la opsonización por las proteínas de complemento.<sup>20</sup>

En un modelo de infección pulmonar provocada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus agalactiae* se demostró que una fracción de BPI<sub>21</sub> recombinante (21 aminoácidos de la región N-terminal), mejoró la supervivencia de los ratones infectados con estas cepas, al inducir apoptosis de las células infectadas. Además, se demostró que las células del lavado

bronquial de los ratones infectados presentaron expresión alta de BPI.<sup>21</sup>

Por otro lado, en pacientes con meningitis ocasionada por *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, hay aumento significativo de BPI en el líquido cefalorraquídeo.<sup>22</sup> Además, demostraron que BPI puede unirse de forma específica a los ácidos teicoicos y lipopéptidos, lo que sugiere que BPI es una molécula de reconocimiento de patrones moleculares asociados a bacterias en general. Además, la interacción de BPI con moléculas derivadas de bacterias Gram positivas induce la expresión de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6).<sup>22</sup>

También se demostró, en un modelo de infección de macrófagos humanos con *Mycobacterium tuberculosis*, que el tratamiento con lípidos resolventes de la inflamación como la maresina 1 y la resolvina D inducen la expresión de BPI y se disminuye significativamente el crecimiento intracelular de las micobacterias, lo que sugiere un papel importante en las infecciones provocadas por bacterias Gram positivas.<sup>23</sup>

### BPI en infecciones virales

La influenza es una enfermedad infecciosa común, el agente causal más frecuente es el virus de la influenza A, el cual es un patógeno muy exitoso, ya que circula constantemente en diversos hospederos como humanos, cerdos, caballos, perros y pájaros.<sup>24</sup> Epidemias anuales de influenza estacional provocan millones de personas infectadas en todo el mundo.<sup>25</sup>

En un modelo *in vitro* se determinó que las variantes del virus de la influenza A (H1N1, H3N2 y H5N1) inducen la liberación de BPI de los granulocitos humanos.<sup>26</sup> Se descubrió que una fracción de BPI<sub>27</sub> recombinante (27 aminoácidos de la región N-terminal), es capaz de inhibir la infectividad viral y modificar la estructura del virus de influenza A H1N1 en células mononucleares humanas. En el mismo modelo, también mostraron que las células infectadas con el virus de la influenza A H1N1 tratadas con la fracción de BPI<sub>27</sub> disminuyen significativamente la producción de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y de la IL-6 de manera dependiente de la concentración.<sup>26</sup>

A pesar de que hay expresión basal alta de BPI en diversos tipos celulares como las células epiteliales gastrointestinales, fibroblastos dérmicos, células epiteliales basales de los conductos de las glándulas lagrimales excretoras y del tracto genital en humano, se desconoce el papel de BPI en diversas infecciones y cuál es su contribución en la eliminación de los patógenos virales.<sup>27-30</sup>

### BPI en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes como disnea, tos crónica y producción de esputo

de tipo mucoso, disminución del flujo de aire por anomalías de las vías respiratorias o alveolares. En cuanto a su fisiopatología, hay aumento del número de las células calciformes, hiperplasia de las glándulas mucosas, colapso de las vías respiratorias por la destrucción de la pared alveolar, estrechamiento y disminución del número de las vías respiratorias pequeñas, fibrosis del parénquima pulmonar e infecciones recurrentes.<sup>31</sup>

El principal patógeno asociado a EPOC es *P. aeruginosa*, el cual contribuye a la producción de autoanticuerpos contra BPI (anti-BPI), disminuyendo la capacidad para eliminar a la bacteria e induciendo una respuesta inflamatoria exacerbada.<sup>32</sup> Se evidenció que los anti-BPI se forman a partir de una vía dependiente de CD18, una integrina  $\beta$ -2, necesarias para la fagocitosis que actúa si BPI y el antígeno microbiano son absorbidos simultáneamente y juntos son presentados a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II en la superficie de las células para generar así, la producción de anticuerpos autorreactivos contra BPI.<sup>33</sup> La producción de anti-BPI en pacientes con EPOC provoca mayor reclutamiento de neutrófilos y aumento en la producción de citocinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) y la IL-6, disminuyendo el efecto antimicrobiano y antiinflamatorio. Además, los pacientes que producen anti-BPI presentan disfunción pulmonar, manifiestan disminución en la fracción espirada total en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y fracción del volumen total espirado (FVC).<sup>32</sup>

En otro estudio, un grupo de voluntarios (todos hombres) con EPOC exhibieron disminución en la concentración de BPI en plasma, en comparación con el grupo control (10.6  $\pm$  2.2 versus 23.4  $\pm$  2.1 ng/mL,  $p < 0.0001$ ). De hecho, hubo una asociación de los niveles bajos de BPI con la gravedad del paciente. La disminución de BPI provoca aumento de LPS en circulación al incrementar los niveles de TNF- $\alpha$ , lo que genera mayor inflamación y, por lo tanto, mayores manifestaciones clínicas en los pacientes con EPOC.<sup>34</sup>

### BPI en pacientes con fibrosis quística (FQ)

Durante la FQ o mucoviscidosis se produce moco espeso y viscoso, que provoca una obstrucción de los conductos de los órganos donde se localiza, siendo el páncreas y los pulmones los órganos más comprometidos. La acumulación de moco espeso conduce a un bloqueo en las vías respiratorias, así como episodios repetidos de inflamación, daño a los pulmones e infecciones respiratorias recurrentes que afectan la calidad de vida de miles de personas en el mundo.<sup>35</sup>

La FQ es causada por mutaciones en el gen que produce la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR por sus siglas en inglés: *Cystic Fibrosis transmembrane Conductance Regulator*). Esta proteína es

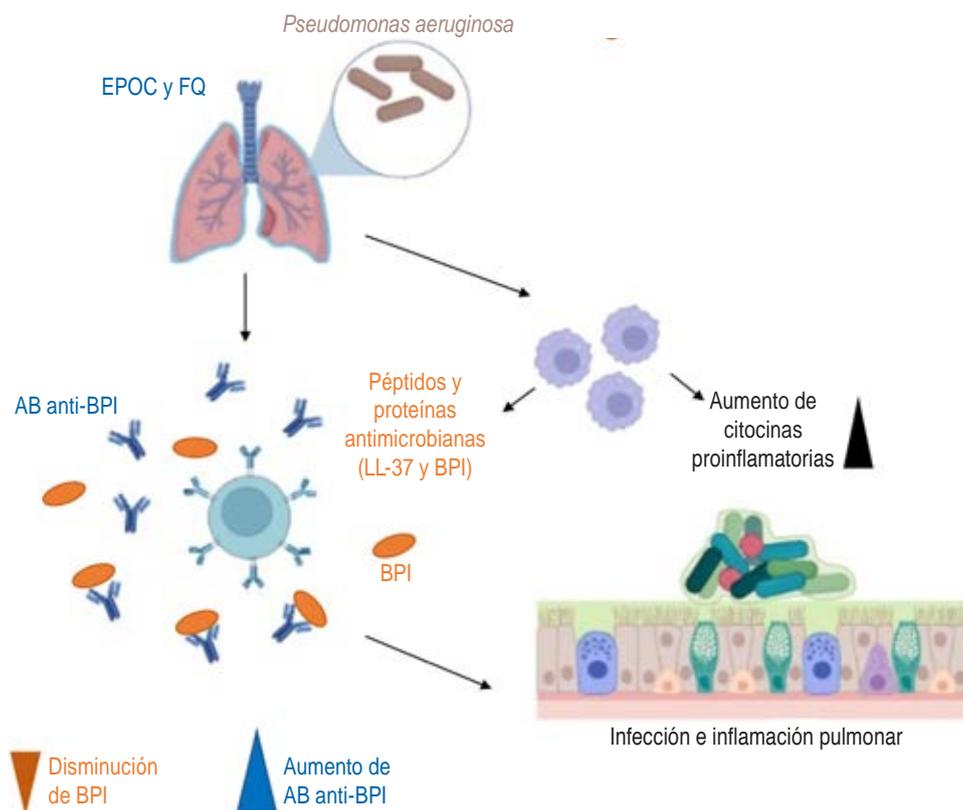


Figura 3:

Efecto de los anticuerpos anti-BPI sobre la inflamación. Durante la infección producida *P. aeruginosa* en pacientes con FQ y EPOC se producen anticuerpos anti-BPI que disminuyen los niveles séricos de BPI, provocan inflamación exacerbada y progresión rápida de la infección. BPI = proteína bactericida que aumenta la permeabilidad. FQ = fibrosis quística. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Figura creada con BioRender.com

responsable de regular el flujo de sal y líquidos dentro y fuera de las células en diferentes partes del cuerpo. En la FQ, la proteína CFTR puede estar ausente o disfuncional, lo que da como resultado disminución del movimiento del agua, lo que hace que se acumule mayor mucosidad espesa.<sup>36</sup>

Los pacientes con FQ padecen infecciones recurrentes por *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *P. aeruginosa* y algunas micobacterias.<sup>37</sup> El 70% de los pacientes pueden presentar coinfección por diferentes patógenos. Por ejemplo: *S. aureus* y *P. aeruginosa* pueden persistir junto con *H. influenzae* o *S. pneumoniae*; no obstante, el microorganismo que coloniza con más frecuencia las vías respiratorias en pacientes con FQ es *P. aeruginosa*, lo que genera deterioro pulmonar crónico.<sup>38</sup>

Se ha mostrado que en pacientes con FQ durante una infección por *P. aeruginosa* se inducen también anticuerpos hacia la bacteria y hacia la proteína BPI.<sup>35</sup> Estos autoanticuerpos anti-BPI tienen una prevalencia variable en al menos 50% de las personas que padecen esta enfermedad. Por ello, los anti-BPI son considerados como un marcador de pronóstico útil, ya que los pacientes con niveles séricos altos tienen mayor daño pulmonar que lleva a trasplante de pulmón o muerte prematura.<sup>39,40</sup> En la [Figura 3](#) se ilustra cómo se generan los autoanticuerpos y su implicación du-

rante una infección y su repercusión en el estado general inflamatorio.

### BPI en pacientes con asma

El asma es un trastorno heterogéneo y multifactorial, se caracteriza por tener síntomas reversibles y se presenta en episodios. Sin embargo, al progresar la enfermedad, aparecen cambios permanentes en las vías respiratorias, como hipertrofia e hiperplasia de músculo liso, así como hipersecreción de las glándulas mucosas.<sup>41,42</sup>

Se ha evidenciado que personas que padecen asma presentan niveles altos de BPI. La concentración de BPI en suero de pacientes con asma descontrolado fue tres veces mayor ( $18.10 \pm 13.48$  ng/mL) en comparación con los controles sanos ( $6 \pm 2.27$  ng/mL). Inclusive los pacientes con asma controlado mostraron aumento de BPI sérica ( $12.83 \pm 6.04$  ng/mL) en comparación con el control. Luego, al comparar la concentración de BPI sérica con indicadores clínicos de pacientes con asma no se encontró una relación significativa entre BPI, niveles de eosinófilos, anticuerpos IgE, fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y porcentaje de FEV<sub>1</sub>. No obstante, si hay una correlación positiva significativa entre la concentración de BPI y la proteína C reactiva, sugiriendo a BPI como un posible biomarcador para el asma.<sup>43</sup>

## CONCLUSIÓN

Se ha demostrado que BPI tiene efecto antimicrobiano directo, neutraliza endotoxinas y evita la generación de cepas resistentes a los antibióticos debido a su naturaleza proteica. Además, BPI no tiene efectos tóxicos, induce opsonización y posee efecto antiinflamatorio; por ello, es posible que BPI genere sinergia con antibióticos y antivirales convencionales. BPI ha demostrado ser una molécula terapéutica prometedora que puede controlar la infección y la inflamación en diferentes enfermedades. Una alternativa viable podría ser utilizar BPI recombinante e inducir la expresión de BPI endógena en el hospedero, con el fin de contribuir a eliminar a los patógenos inclusive en padecimientos donde se generen anticuerpos anti-BPI.

## REFERENCIAS

- Babior BM. The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest*. 1984;73(3):599-601. doi: 10.1172/JCI111249.
- Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *J Leukoc Biol*. 2004;76(5):909-925. doi: 10.1189/jlb.0604320.
- Wellington M, Dolan K, Krysan DJ. Live *Candida albicans* suppresses production of reactive oxygen species in phagocytes. *Infect Immun*. 2009;77(1):405-413. doi: 10.1128/iai.00860-08.
- Flannagan RS, Heit B, Heinrichs DE. Antimicrobial mechanisms of macrophages and the immune evasion strategies of *Staphylococcus aureus*. *Pathogens*. 2015;4(4):826-868. doi: 10.3390/pathogens4040826.
- Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol Rev*. 2015;264(1):182-203. doi: 10.1111/imr.12266.
- Balakrishnan A, Marathe SA, Joglekar M, Chakravorty D. Bactericidal/permeability increasing protein: a multifaceted protein with functions beyond LPS neutralization. *Innate Immun*. 2013;19(4):339-347. doi: 10.1177/1753425912465098.
- Theprungsirikul J, Skopelja-Gardner S, Rigby WFC. Killing three birds with one BPI: bactericidal, opsonic, and anti-inflammatory functions. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100-105. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100105.
- Weiss J, Franson RC, Beckerdite S, Schmeidle K, Elsbach P. Partial characterization and purification of a rabbit granulocyte factor that increases permeability of *Escherichia coli*. *J Clin Invest*. 1975;55(1):33-42. doi: 10.1172/JCI107915.
- Beamer LJ, Carroll SF, Eisenberg D. Crystal structure of human BPI and two bound phospholipids at 2.4 angstrom resolution. *Science*. 1997;276(5320):1861-1864. doi: 10.1126/science.276.5320.1861.
- Elsbach P, Weiss J. Role of the bactericidal/permeability-increasing protein in host defense. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(1):45-49. doi: 10.1016/S0952-7915(98)80030-7.
- World Health Organization. Tuberculosis. World Health Organization; 2023 [Access 2023 July 1]. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Secretaría de Salud. Fibrosis quística, enfermedad que se detecta con tamiz neonatal ampliado. 2022 [Consulta 1 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/es/articulos/fibrosis-quistica-enfermedad-que-se-detecta-con-tamiz-neonatal-ampliado?idiom=es>
- Gazzano-Santoro H, Parent JB, Grinna L, Horwitz A, Parsons T, Theofan G, et al. High-affinity binding of the bactericidal/permeability-increasing protein and a recombinant amino-terminal fragment to the lipid A region of lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 1992;60(11):4754-4761. doi: 10.1128/iai.60.11.4754-4761.1992.
- Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*. 1990;249(4975):1429-1431. doi: 10.1126/science.2402637.
- Kirschning CJ, Au-Young J, Lamping N, Reuter D, Pfeil D, Seilhamer JJ, et al. Similar organization of the lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and phospholipid transfer protein (PLTP) genes suggests a common gene family of lipid-binding proteins. *Genomics*. 1997;46(3):416-425. doi: 10.1006/geno.1997.5030.
- Tobias PS, Soldau K, Iovine NM, Elsbach P, Weiss J. Lipopolysaccharide (LPS)-binding proteins BPI and LBP form different types of complexes with LPS. *J Biol Chem*. 1997;272(30):18682-18685. doi: 10.1074/jbc.272.30.18682.
- Iovine NM, Elsbach P, Weiss J. An opsonic function of the neutrophil bactericidal/permeability-increasing protein depends on both its N- and C-terminal domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(20):10973-10978. doi: 10.1073/pnas.94.20.10973.
- Elsbach P, Weiss J. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), a potent element in host-defense against gram-negative bacteria and lipopolysaccharide. *Immunobiology*. 1993;187(3-5):417-429. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80354-2.
- Dentener MA, Von Asmuth EJ, Francot GJ, Marra MN, Buurman W. Antagonistic effects of lipopolysaccharide binding protein and bactericidal/permeability-increasing protein on lipopolysaccharide-induced cytokine release by mononuclear phagocytes. *J Immunol*. 1993;151(8):4285-4265.
- Nishimura H, Gogami A, Miyagawa Y, Nanbo A, Murakami Y, Baba T, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein promotes complement activation for neutrophil-mediated phagocytosis on bacterial surface. *Immunology*. 2001;103(4):519-525. doi: 10.1046/j.1365-2567.2001.01263.x.
- Holweg A, Schnare M, Gessner A. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in the innate defence of the lower airways. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(4):1045-50. doi: 10.1042/BST0391045.
- Bülöw, Zeller L, Werner M, Toelge M, Holzinger J, Entzian C, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein is an enhancer of bacterial lipoprotein recognition. *Front Immunol*. 2018;9:2768. doi: 10.3389/fimmu.2018.02768.
- Ruiz A, Sarabia C, Torres M, Juárez E. Resolvin D1 (RvD1) and maresin 1 (Mar1) contribute to human macrophage control of *M. tuberculosis* infection while resolving inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105694. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105694.
- Hurt AC, Fouchier RAM, Vijaykrishna D. Ecology and evolution of avian influenza viruses. In: Tibayrenc M, editor. Genetics and evolution of infectious diseases. 2nd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2017. pp. 621-640. doi: 10.1016/B978-0-12-799942-5.00027-5.
- Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25(27):5086-5096. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.03.046.
- Pinkenburg O, Meyer T, Bannert N, Norley S, Bolte K, Czudai-Matwich V, et al. The human antimicrobial protein bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) inhibits the infectivity of influenza A virus. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156929. doi: 10.1371/journal.pone.0156929.

27. Canny GO, Trifonova RT, Kindelberger DW, Colgan SP, Fichorova RN. Expression and function of bactericidal/permeability-increasing protein in human genital tract epithelial cells. *J Infect Dis.* 2006;194(4):498-502. doi: 10.1086/505712.
28. Canny G, Levy O, Furuta GT, Narravula-Alipati S, Sisson RB, Serhan CN, et al. Lipid mediator-induced expression of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(6):3902-3907. doi: 10.1073/pnas.052533799.
29. Reichel PH, Seemann C, Csernok E, Schroder JM, Müller A, Gross WL, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein is expressed by human dermal fibroblasts and upregulated by interleukin 4. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(3):473-475. doi: 10.1128/CDLI.10.3.473-475.2003.
30. Peuravuori H, Aho VV, Aho HJ, Collan Y, Saari KM. Bactericidal/permeability-increasing protein in lacrimal gland and in tears of healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(2):143-148. doi: 10.1007/s00417-005-0062-z.
31. Salabert Tortoló I, Alfonso Prince JC, Alfonso Guerra D, Alfonso Salabert I, Toledo Martínez TE, Celestrin Montoro M. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un problema de salud. *Rev. Med Electrón.* 2019;41(6):1471-1486.
32. Tian Y, Zeng T, Tan L, Wu Y, Yu J, Huang J, et al. Clinical significance of BPI-ANCA detecting in COPD patients with *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(6):e22908. doi: 10.1002/jcla.22908.
33. Theprungsirikul J, Skopelja-Gardner S, Burns AS, Wierzbicki RM, Rigby WFC. Bactericidal/permeability-increasing protein preeminently mediates clearance of *Pseudomonas aeruginosa in vivo* via CD18-dependent phagocytosis. *Front Immunol.* 2021;12:659523. doi: 10.3389/fimmu.2021.659523.
34. Chen CZ, Ou CY, Wang RH, Lee CH, Lin CC, Chang HY, et al. The role of bactericidal/permeability-increasing protein in men with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2012;9(2):197-202. doi: 10.3109/15412555.2011.654143.
35. Endres TM, Konstan MW. What is cystic fibrosis? *JAMA* 2022;327(2):191. doi: 10.1001/jama.2021.23280.
36. Salcedo PA, Gartner S, Girón MRM, García NMD, editores. Tratado de fibrosis quística. España: Justim; 2012.
37. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-899. doi: 10.1111/apa.15155.
38. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Microbiological diagnosis of bronchopulmonary colonization-infection in cystic fibrosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):89-104. doi: 10.1016/j.eimc.2008.05.004.
39. Hovold G, Lindberg U, Ljungberg JK, Shannon O, Pahlman LI. BPI-ANCA is expressed in the airways of cystic fibrosis patients and correlates to platelet numbers and *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *Respir Med.* 2020;170:105994. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105994.
40. Iwuji K, Larumbe-Zabala E, Bijlani S, Nugent K, Kanu A, Manning E, et al. Prevalence of bactericidal/permeability-increasing protein autoantibodies in cystic fibrosis patients: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019;32(2):45-51. doi: 10.1089/ped.2018.0970.
41. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:118-127. doi: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
42. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014;47(1):13-22. doi: 10.1016/j.otc.2013.09.010.
43. Xingyuan C, Chen Q. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:50. doi: 10.1186/s13223-020-00450-0.

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



# Medicina respiratoria de sistemas

## Systems respiratory medicine

Luis Torre-Bouscoulet\*

\*Instituto de Desarrollo e Innovación en Fisiología Respiratoria. Ciudad de México, México.

A finales de los años 80 escuchaba a los maestros decir: «el 90% de los diagnósticos se hacen con la historia clínica». El reto era, entonces, integrar información. Al concatenar síntomas con signos, se le daba sentido a lo obtenido en la historia clínica y se establecía el diagnóstico nosológico. Ahora, más de 30 años después, 90% de los diagnósticos se establecen con estudios complementarios, en especial de imagen y frecuentemente, moleculares. La tecnología ha sustituido en gran medida al pensamiento clínico. Dejó de ser importante aquella buena historia clínica y se dio paso a la tomografía computarizada o a la tomografía de emisión de positrones de cuerpo completo. No hay duda de que la medicina ha evolucionado, la tecnología ha permitido ejercer una medicina más científica y menos artística; más precisa, predictiva, e incluso, personalizada. Actualmente, en la medicina como ciencia, vivimos mejores tiempos, pero con una cada vez más amplia brecha entre lo que debe hacerse y lo que se hace en el alcance social de la medicina.

La praxis médica se ha fundamentado, por siglos, en el enfoque reduccionista de la ciencia. Desde Descartes, en la primera mitad del siglo XVII, la ciencia se ha ocupado de conocer con mayor profundidad los componentes del sistema. Es decir, los elementos individuales han sido los protagonistas en la larga y accidentada senda del reduccionismo. Aunque exitoso, el reduccionismo queda a deber en el entendimiento de los sistemas biológicos. El proyecto genoma humano –quizá el plan de mayor alcance en la era reduccionista de la ciencia– ha fallado en el afán de entender a plenitud el funcionamiento de nuestro cuerpo; y es que, otra vez, los elementos individuales, aun las moléculas individuales, no explican el todo.

La epigenética es un buen ejemplo de la importancia de las interacciones. La medicina de sistemas se fundamenta en las interacciones entre sus componentes; no en los componentes individuales. El sistema tiene propiedades emergentes que derivan precisamente de la interacción bidireccional, compleja y simultánea entre sus elementos. Dicho de forma axiomática; el sistema (el todo) es más que la suma de sus partes.

Lo opuesto al reduccionismo es el enfoque que integra; une, interacciona, conecta. Estamos regresando a ver el macro –un poco de lejos– mediante el enfoque integrativo de la ciencia. El desarrollo de la ciencia ha sido un continuo. Es decir, el camino del reduccionismo ha sido necesario para comprender que el conocimiento molecular no es suficiente para entender el todo. El conectoma es el mapa de conexiones, de las interacciones.

Nuestro cerebro funciona con base en «marcos de referencia». Según Jeff Hawkins,<sup>1</sup> esos marcos de referencia son usados por nuestro cerebro, por miles o por cientos de miles, para construir la realidad de nuestro mundo. Lo que nosotros percibimos como realidad es un constructo cerebral basado en marcos de referencia. En un sentido más simple, la medicina también se basa en marcos de referencia o en patrones. Reconocemos patrones para identificar enfermedades. Pero, de nuevo, los patrones o enfermedades son una verdad a medias. En ese reconocimiento de patrones se han identificado más y más subpatrones y hemos creado los fenotipos, endotipos, etiotipos de las enfermedades. Alimentar el concepto de «patrones» podría no ser la mejor solución. Quizá deberíamos entender e implementar el modelo de las interacciones y dar paso a la

### Correspondencia:

**Dr. Luis Torre-Bouscoulet**

Instituto de Desarrollo e Innovación en Fisiología Respiratoria. Ciudad de México, México.

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

Recibido: 20-VIII-2023; aceptado: 14-IX-2023.

**Citar como:** Torre-Bouscoulet L. Medicina respiratoria de sistemas. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (1):36-37. <https://dx.doi.org/10.35366/114227>

medicina de sistemas en donde cada variable (genética o epigenética) tendrá una contribución específica y dinámica en el proceso fisiopatológico. Cuanta verdad en aquella frase de que: «hay enfermos (sistema), no enfermedades (patrones)». Dejemos atrás el modelo de querer ajustar un patrón a un sujeto; mejor analicemos la forma en la que interaccionan las variables (los elementos) para crear la realidad biológica de un individuo.

La inteligencia artificial (IA) –proceso tecnológico encaminado a simular la inteligencia humana– ha contribuido de forma importante en la comprensión de la biología de sistemas. Sin embargo, la IA requiere ser alimentada con información; es decir; la computadora necesita –aprender– para crear modelos predictivos. En su progresivo e inexorable camino hacia el perfeccionamiento en su habilidad predictiva, la IA será –¿o es?– el prestador primario de servicios de salud y eventualmente, podrá sustituir con sus casi infinitos algoritmos, al razonamiento clínico humano para generar diagnósticos y establecer tratamientos y pronósticos. Más aún, los robots con su inteligencia –aunque ésta sea artificial– serán los cirujanos que inunden las salas de operaciones en todo el mundo y, así, el razonamiento humano podría ser cada vez menos necesario. No dudo que el razonamiento humano será sustituido por el, esperemos suficientemente inteligente, razonamiento de las máquinas. Es muy probable que si atendemos las conclusiones de la IA obtengamos mejores resultados para el bien común e individual que aquellos que obtendríamos del razonamiento humano. Lo que no estoy seguro es si las máquinas podrán lidiar con la ausencia de información; es decir, los modelos derivados de la IA trabajan con lo que existe, con datos, con evidencias, con información; pero ¿qué sucede si en el ejercicio clínico debemos lidiar con lo que no existe; por ejemplo, ¿con la incertidumbre? En IA, el total es igual a la suma de las partes; en inteligencia natural, el total no es igual a la suma de las partes.

La parte artística de la medicina se reduce hoy, creo, al manejo que le damos a lo no existente, a la incertidumbre. Es posible que la inteligencia humana supere a la artificial cuando no haya datos que nos provean de certidumbre. La IA trabaja con datos, no con ausencia de datos. A menor escala, esto podría ilustrarse con los modelos multivariados que encontramos con frecuencia en las publicaciones cien-

tíficas. Digamos que se construye un modelo matemático a partir de ciertas variables para predecir la función pulmonar. Dicho modelo, al tomar en cuenta el sexo, la estatura y la edad, nos dará una predicción que forzosamente tendrá un cierto grado de imprecisión, de error. Mientras mejor se conozcan los determinantes de la función respiratoria, mayor será la exactitud del modelo. En su momento, gracias a las aportaciones de Newton y otros, se conocieron las leyes de la mecánica clásica y se lograron predecir, con lujo de segundos, los fenómenos astronómicos. Por el contrario, si no se conocen en su totalidad los factores determinantes del clima, los modelos no podrán ser alimentados para generar suficiente exactitud en sus predicciones. Es decir, la predicción falla si existen «gaps» en los modelos. La práctica clínica está llena de «gaps»; de «faltantes». Y es que los síntomas, que son la razón más frecuente por la que una persona consulta a su médico, son al final sensaciones que cada sujeto experimenta de forma distinta. Los síntomas derivan del efecto de un estímulo sobre nuestra conciencia; ¿Cuántos gaps puede haber en ese proceso tan subjetivo como para poder llevarlo a un modelo matemático con fines predictivos? ¿Cómo es el mapa de conexiones (conectoma) cuando en las covariables se incluyen aspectos como disnea, tos, opresión precordial, o aún más subjetivos como miedo, ansiedad, depresión, calidad de vida, insomnio?

Conozco poco de las teorías de la educación, pero soy testigo que al estudiante de medicina y a los residentes se les bombardea con procesos diagnósticos y terapéuticos basados en algoritmos como si la aplicación de algoritmos fuera lo que hace al médico. En la creación e implementación de algoritmos, la IA lleva una amplia ventaja. No podemos, ni debemos, formar médicos «algoritmólogos»; ellos van a ser rebasados muy pronto (o están siendo rebasados) por la IA. Para los médicos que se precien de serlo, la IA será una herramienta que les permita hacer más eficiente su labor; para los demás, la IA será su sustituto.

## REFERENCIA

1. Hawkins J. A thousand brains: a new theory of intelligence. United States of America: Basic Books; 2021. p. 288.

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



# Discinesia ciliar primaria. Causa de infecciones respiratorias recurrentes: serie de tres casos

## Primary ciliary dyskinesia. Cause of recurrent respiratory infections: series of three cases

Elizabeth Leal-Jiménez,\* Brenda Aidé Avilés-Ramírez,\* Mariana Reyes-Rosales\*

\*Centro Médico Naval SEMAR. Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** La discinesia ciliar primaria es una enfermedad genética poco frecuente, autosómica recesiva, que afecta el movimiento ciliar. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden presentarse desde el nacimiento con un síndrome de dificultad respiratoria o durante la infancia con tos crónica productiva y rinosinusitis no estacional, infecciones respiratorias recurrentes que incluso requieran manejo intrahospitalario, por lo que se deberá considerar como parte del abordaje de estudio de infecciones recurrentes en el paciente pediátrico. **Casos clínicos:** se investigó la evolución y antecedentes de importancia de tres pacientes derechohabientes de la Secretaría de Marina con reciente diagnóstico de discinesia ciliar primaria por microscopía electrónica y panel genético; presentaron cuadros de infecciones recurrentes en la infancia, los cuales requirieron manejo intrahospitalario en varias ocasiones. El objetivo del presente artículo es tener presente la enfermedad como una causa de infecciones recurrentes de vías respiratorias para realizar un adecuado abordaje, evitando secuelas en nuestros pacientes secundario a un diagnóstico tardío.

**Palabras clave:** discinesia ciliar, infecciones respiratorias, tos crónica.

### INTRODUCCIÓN

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad genética poco frecuente, generalmente se presenta con un patrón de herencia autosómico recesivo que afecta el movimiento de los cilios, con afección principalmente de los genes DNAH5 y DNAI1.<sup>1</sup> Se considera una enfermedad de inicio temprano sin predilección de género, etnia y/o raza, tiene una frecuencia de 1 en 10,000-20,000 recién nacidos vivos, con prevalencia incrementada hasta de 5% en pacientes con infecciones de vías respiratorias de repetición en países europeos.<sup>2</sup>

**ABSTRACT.** Primary ciliary dyskinesia is a rare autosomal recessive genetic disease affecting ciliary movement. The clinical manifestations of the disease can present from birth with respiratory distress syndrome or during childhood with chronic productive cough and non-seasonal rhinosinusitis, recurrent respiratory infections that even require in-hospital management, so it should be considered as part of the approach to study recurrent infections in the pediatric patient. **Clinical cases:** we investigated the evolution and relevant history of three patients entitled to the Secretary of the Navy with recent diagnosis of primary ciliary dyskinesia by electron microscopy and genetic panel who presented recurrent infections in childhood, which required in-hospital management on several occasions. The aim of this article is to keep in mind the disease as a cause of recurrent respiratory tract infections in order to perform an adequate approach, avoiding sequelae in our patients secondary to a late diagnosis.

**Keywords:** ciliary dyskinesia, respiratory infections, chronic cough.

Los cilios son organelos que se encuentran en la superficie celular. Existen dos tipos de cilios: los inmóviles y los móviles; cada cilio está compuesto por un citoesqueleto, llamado axonema, compuesto de nueve dobletes de microtúbulos longitudinales que rodean un par central, conformando el 9 + 2. Cada doblete de microtúbulos periféricos tiene un brazo externo y un brazo interno de dineína, la cual contiene la proteína motriz del cilio.<sup>3</sup> El 70% de los pacientes con DCP tienen una variante patogénica en algún gen relacionado con el funcionamiento de los cilios, provocando cambios estructurales y funcionales. En

#### Correspondencia:

**Dra. Elizabeth Leal-Jiménez**

Centro Médico Naval SEMAR. Ciudad de México, México.

**Correo electrónico:** elizabeth.leal2503@hotmail.com

Recibido: 28-I-2023; Aceptado: 07-VIII-2023.

**Citar como:** Leal-Jiménez E, Avilés-Ramírez BA, Reyes-Rosales M. Discinesia ciliar primaria. Causa de infecciones respiratorias recurrentes: serie de tres casos. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (1):38-41. <https://dx.doi.org/10.35366/114228>

el caso de la DCP, la afección se encuentra en cilios móviles encargados de la acción de barrido, movilizándolo fluidos y residuos de forma unilateral. Al encontrarse un defecto en este movimiento, el paciente presentará un aclaramiento mucociliar anómalo, lo cual se manifiesta clínicamente en el paciente, presentando síntomas como infecciones de vías respiratorias de repetición en niños, casos de infertilidad en hombres y mujeres al afectar el movimiento de los espermatozoides y movimiento ciliar de las trompas de uterinas, respectivamente.<sup>4-6</sup> Asimismo, se han reportado casos con presentación clínica desde el período neonatal con atelectasias e infecciones respiratorias recurrentes, acompañadas en 50% por *situs inversus*.

Forman parte del diagnóstico diferencial patologías como fibrosis quística, inmunodeficiencias, aspiración pulmonar, asma e infecciones de vías respiratorias recurrentes (sinusitis, otitis, rinosinusitis, neumonías, entre otras); sin embargo, se han identificado cuatro características clave para el diagnóstico de DCP: 1) tos productiva (húmeda) durante todo el año; 2) rinosinusitis no estacional diaria y de inicio a temprana edad; 3) 80% antecedente de síndrome de dificultad respiratoria al nacimiento; y 4) defectos de lateralidad.<sup>7</sup>

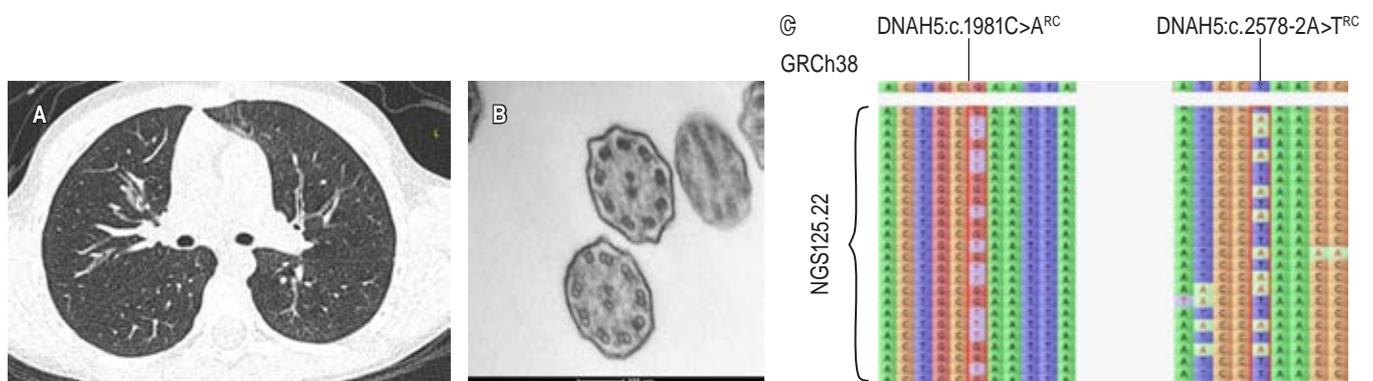
A continuación, se exponen tres casos de pacientes con diagnóstico de DCP mediante microscopía electrónica.

## PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

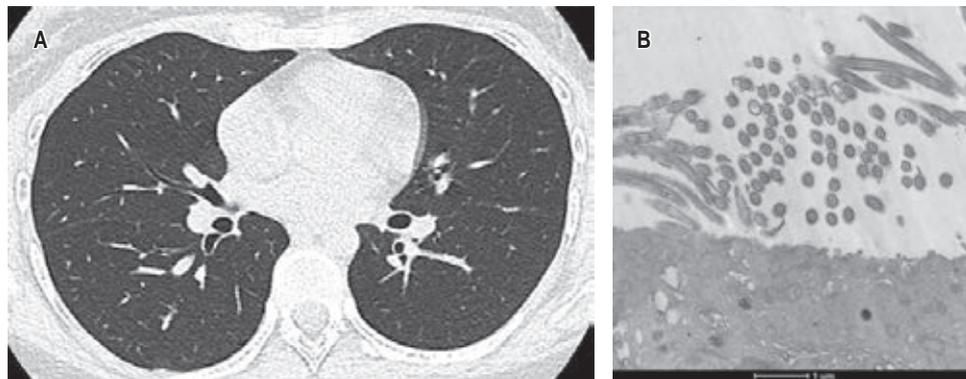
**Caso 1:** femenino de ocho años con antecedente de infecciones de vías respiratorias recurrentes desde el nacimiento, tres eventos de neumonía, dos de influenza y tres cuadros de otitis. Se realizó diagnóstico de asma por espirometría con obstrucción leve con respuesta positiva a broncodilatador, persistiendo con tos húmeda productiva a pesar de dosis altas de tratamiento de control de asma. De forma recurrente, presenta sibilancias y estertores gruesos. Se realizó abordaje con tomografía de tórax de alta resolución

(TACAR) con presencia de bronquiectasias cilíndricas (*Figura 1A*), fueron descartadas patologías como fibrosis quística, inmunodeficiencias, reflujo gastroesofágico y aspergilosis broncopulmonar. Se realizó broncoscopia flexible para toma de biopsia de cilio (endobronquial), la cual se reportó con epitelio endobronquial con alteraciones ultraestructurales y de membrana compatible con discinesia ciliar (procesada por microscopía electrónica), con ausencia de brazos de dineína que corresponde a DCP tipo I según la clasificación de Barlocco y colaboradores<sup>8</sup> (*Figura 1B*). Por parte del servicio de genética se realizó estudio molecular de panel de 538 genes por secuenciación de nueva generación para ciliopatías, el cual informó que la paciente es heterocigota compuesta para dos variantes en el gen DNAH5, la variante c.2578-2A>T está reportada previamente como patogénica; la variante c.1981C>A (p.Arg661Ser) está clasificada como de significado incierto (*Figura 1C*). Se establece diagnóstico de DCP y, con ello, la reducción de dosis de inhalador hasta el retiro; se inicia terapia de rehabilitación pulmonar y manejo de forma multidisciplinaria con los servicios de otorrinolaringología, audiología y cardiología pediátrica. Se descartó *situs inversus*.

**Caso 2:** femenino de 16 años, con infecciones respiratorias de repetición desde los tres años, tratada previamente por asma de difícil control, todas sus espirometrías con obstrucción leve sin respuesta a broncodilatador; se realizó abordaje por la persistencia de la sintomatología respiratoria (tos productiva, abundantes secreciones en vía aérea y cuadros de sibilancias recurrentes). TACAR con presencia de bronquiectasias cilíndricas (*Figura 2A*). Se realizó broncoscopia flexible con toma de biopsia endobronquial para microscopía electrónica, en la cual se reportan cambios compatibles con DCP tipo V de la clasificación de Barlocco y colaboradores,<sup>8</sup> correspondientes a fusión ciliar (*Figura 2B*). Se solicita panel genético de ciliopatías, el cual señala delección heterocigota del cromosoma 16p12.2 variante



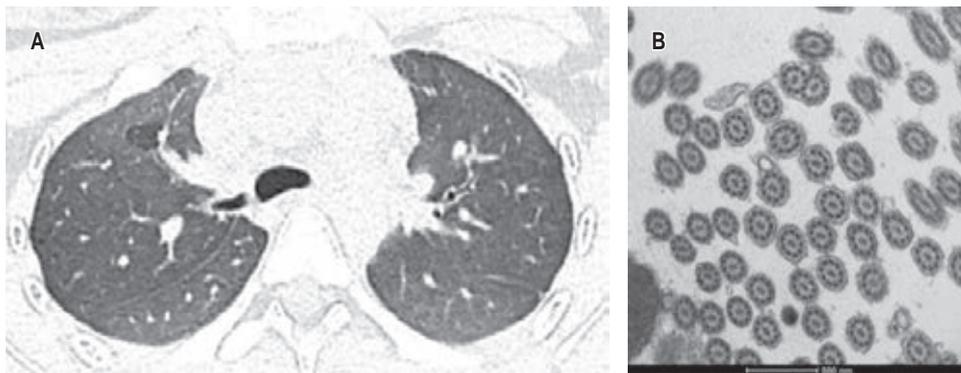
**Figura 1:** A) Corte axial de tomografía computarizada pulmonar de alta resolución, en donde se observa bronquiectasia cilíndrica en hemitórax derecho; en la microscopía electrónica (B) se evidencia ausencia en los brazos de dineína. Discinesia ciliar primaria tipo I según la clasificación de las alteraciones ciliares modificada de Barlocco *et al.*<sup>8</sup> El estudio genético (C) reportó dos variantes en el gen DNAH5, la variante c.2578-2A>T y la variante c.1981C>A (p.Arg661Ser).



Cambio detectado	Localización cromosómica	Coordenadas genómicas	Genes ubicados en la región	Tipo de CNV
Deleción heterocigota	16p12.2	Chr16:21477979- 21808586	IGSF6, METTL9, OTOA	Variante patogénica

**Figura 2:** A) Corte axial de tomografía computarizada de alta resolución en la cual se observa imagen de bronquiectasia cilíndrica en pulmón derecho y engrosamientos peribronquiales en pulmón izquierdo; microscopía electrónica (B), en la cual se reportan cambios compatibles con discinesia ciliar primaria tipo V de la clasificación de Barlocco *et al.*,<sup>8</sup> correspondientes a fusión ciliar; panel genético (C) de ciliopatías con deleción heterocigota del cromosoma 16p12.2 variante patogénica.

CNV = variación del número de copias.



**Figura 3:**

A) Corte axial de tomografía computarizada de tórax de alta resolución, en la cual se observan engrosamientos peribronquiales a nivel hilar en ambos campos pulmonares; microscopía electrónica (B) muestra ausencia de dobletes periféricos y fusión en algunas de las membranas de los cilios, correspondiente a discinesia ciliar primaria tipo III de la clasificación de Barlocco *et al.*<sup>8</sup>

patogénica (Figura 2C). Se inició terapia de rehabilitación pulmonar, se disminuyó dosis de inhaladores hasta el retiro, con mejoría de los síntomas respiratorios. Actualmente sólo se encuentra con fisioterapia pulmonar. Se inició manejo multidisciplinario a través de los servicios de genética, cardiología y otorrinolaringología. Se descartó *situs inversus*.

**Caso 3:** femenino de 14 años con diagnóstico de tos crónica y síndrome supurativo. Al nacimiento presentó infección de vía aérea. Durante su infancia con infecciones recurrentes de faringoamigdalitis, otitis media de repetición, tratamiento quirúrgico de amigdalectomía y colocación de tubos de ventilación; falla de medro. Presenta eventos recurrentes de broncoespasmo, tos productiva, sin requerimiento de hospitalización. Se solicitó TACAR, con presencia de bronquiectasias y engrosamiento peribronquial (Figura 3A),

espirometría con broncodilatador normal sin reversibilidad, serie esofagogastroduodenal con reflujo grado I. Se realizó broncoscopia con toma de biopsia endobronquial para microscopía electrónica; reporta alteraciones compatibles con DCP, con alteración en los microtúbulos, ausencia de dobletes periféricos (Figura 3B), DCP tipo III de la clasificación de Barlocco y colaboradores.<sup>8</sup> Se solicita panel genético.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes con DCP presentan manifestaciones clínicas a temprana edad; sin embargo, el diagnóstico se retrasa hasta una edad media de cuatro a seis años secundario al bajo índice de sospecha.<sup>9</sup> Con la finalidad de realizar un diagnóstico en edades más tempranas, se

debe sospechar esta patología en pacientes con síntomas respiratorios recurrentes o crónicos como tos húmeda, rinorrea, sinusitis, otitis media y/o presencia de bronquiectasias, con el antecedente de recién nacido a término con ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por patología pulmonar, cardiopatía congénita o alteraciones de la lateralidad.<sup>10</sup> En nuestra serie de casos, observamos que las tres pacientes presentaron cuadros recurrentes de infecciones de vía respiratoria, tratados inicialmente como asma de difícil control. Asimismo, el 100% presentó alteraciones radiológicas como engrosamiento peribronquial y bronquiectasias, se utilizó TACAR en todos los casos.

Para el diagnóstico de DCP no existe una única prueba diagnóstica, por lo que se han propuesto escalas predictivas como PICADAR utilizadas en combinación con distintos métodos de estudio. En nuestra institución contamos con broncoscopia flexible, por lo cual se decidió realizar el diagnóstico mediante este método; se subrogó la interpretación por microscopia electrónica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Subirán», ya que son pocos los centros que cuentan con este recurso. Nuestra institución cuenta con servicio de genética, por lo que se solicitó estudio molecular para ciliopatías. En la actualidad, existen en centros especializados otros métodos como la fracción exhalada de óxido nítrico; en nuestro centro, sin embargo, no contamos con este recurso, lo cual resulta una limitante para este estudio.

Dentro de los estudios complementarios para medir la función pulmonar se solicitó espirometría con broncodilatador, la cual puede ser normal durante la primera infancia, llegando, conforme a la evolución del cuadro, hasta obtener cierto grado de obstrucción del flujo de aire.

Al presente, no existe un tratamiento para corregir la disfunción ciliar. El tratamiento consistente es la fisioterapia pulmonar para mejorar el aclaramiento mucociliar y evitar sobreinfección bacteriana, por lo que se recomienda el inicio temprano de antibioticoterapia ante una infección de vías respiratorias.<sup>11</sup> Es importante el manejo multidisciplinario.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con DCP presentan un cuadro clínico variable, con manifestaciones de leves a moderadas, por lo regular de inicio temprano y diagnóstico tardío, afectando la calidad de vida del paciente. Al ser una patología de herencia autosómica recesiva, se requiere asesoramiento genético a los padres, ya que no existe un tratamiento definitivo para recuperar el movimiento del cilio afectado. En nuestro estudio se observó que aún tenemos limitantes para lograr un diagnóstico tem-

prano debido a la heterogeneidad de los síntomas y la falta de recursos, como por ejemplo la microscopia electrónica y la fracción exhalada de óxido nítrico, pero es sumamente importante aplicar escalas de sospecha diagnóstica e iniciar de forma temprana el abordaje para descartar otras patologías. Se planea aplicar el estudio y dar seguimiento de forma prospectiva a estos pacientes para tener un mayor conocimiento sobre pronóstico y calidad de vida.

## REFERENCIAS

1. Shapiro A, Davis S, Manion M, Briones K. Primary ciliary dyskinesia (PCD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(2):P3-P4. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.1982p3>
2. Horani A, Ferkol TW. Understanding primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. *J Pediatr*. 2021;230:15-22. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.040>.
3. Machogu E, Gaston B. Respiratory distress in the newborn with primary ciliary dyskinesia. *Children (Basel)*. 2021;8(2):153. Available in: <https://doi.org/10.3390/children8020153>.
4. Butterfield R. Primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Rev*. 2017;38(3):145-146. Available in: <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0108>.
5. Primo AEL, Zacharias RSB, de Moraes AD, da Silva LVR, Trujillo DR, Yoshida RDAM, et al. Primary ciliary dyskinesia as a cause of repeating atelectasis in the neonatal period. *Am J Case Rep*. 2020;21:e921949. Available in: <https://doi.org/10.12659/ajcr.921949>.
6. O'Connor MG, Griffiths A, Iyer NP, Shapiro AJ, Wilson KC, Thomson CC. Summary for clinicians: diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(2):171-174. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201810-693cme>
7. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al.; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):e24-e39. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0819st>
8. Barlocco EG, Valletta EA, Canciani M, Lungarella G, Gardi C, De Santi MM, et al. Ultrastructural Ciliary Defects in children with recurrent infections of the lower respiratory tract. *Pediatr Pulmonol* 1991;10(1):11-17. Available in: <https://doi.org/10.1002/ppul.1950100104>
9. Kumar A, Walker WT. Management of a child with primary ciliary dyskinesia. *Oxf Med Case Reports*. 2020;2020(2):omz135. Available in: <https://doi.org/10.1093/omcr/omz135>
10. Martinu V, Borek-Dohalská L, Varényiová Z, Uhlík J, Capek V, Pohunek P, et al. Evaluation of a clinical index as a predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1088. Available in: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061088>
11. Hackenberg S, Scherzad A. Primäre Ziliendyskinesie (PCD)-interdisziplinäre diagnostik und therapie [Primary ciliary dyskinesia (PCD)-interdisciplinary diagnosis and therapy]. *Laryngorhinootologie*. 2020;99(05):326-337. Available in: <https://doi.org/10.1055/a-1074-4694>

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



# Fístula pancreaticopleural, una rara complicación del pseudoquiste pancreático. Presentación de dos casos

## Pancreaticopleural fistula, a rare complication of pancreatic pseudocyst. Presentation of two cases

Sergio Luis Hernández-Padilla,\*‡ Aleksander Eduardo Inocencio-Ocampo,‡ Juan Carlos Vázquez-Minero\*

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

‡Secretaría de Salud. Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** La presencia de fístula pancreaticopleural es una rara complicación de pancreatitis aguda o crónica, asimismo, puede llegar a presentarse en casos de trauma pancreático. Reportamos dos casos de pseudoquiste pancreático que se comunica hacia hemitórax izquierdo, ambos masculinos de 39 y 27 años, quienes, como antecedente, refieren alcoholismo crónico intenso. Se presentan con dolor torácico de larga evolución y disnea; se documenta derrame pleural en estudios de imagen. Cuando se coloca el tubo endopleural, el derrame aparece oscuro que persiste con un gasto elevado; al realizar estudio de la química de líquido pleural, se identifica elevación considerable de enzimas pancreáticas, por lo que son intervenidos por toracotomía posterolateral izquierda. Se identifica fístula transdiafrágica en el primero de los casos y transhiatal en el segundo. En ambos casos, se realizó drenaje más lavado y decorticación con cierre de fístulas y colocación de drenaje pleural. Ambos pacientes presentaron evolución favorable sin requerir otro procedimiento.

**Palabras clave:** pseudoquiste pancreático, fístula pancreaticopleural, pancreatitis, derrame pleural.

### INTRODUCCIÓN

La presencia de fístula pancreaticopleural (FPP) es una rara complicación de pancreatitis crónica, aguda o trauma pancreático. El contenido de una fístula pancreática puede ingresar a la cavidad torácica por el hiato esofágico, el ángulo costodiafrágico e incluso a través del diafragma.<sup>1-3</sup> El derrame pleural puede presentarse en pacientes con pancrea-

**ABSTRACT.** The presence of pancreaticopleural fistula is a rare complication of acute or chronic pancreatitis, and it can also occur in cases of pancreatic trauma. We report two cases of pancreatic pseudocyst that communicates towards the left hemithorax, both males aged 39 and 27 who, as a history, refer to intense chronic alcoholism. They present with long-term chest pain and dyspnea; pleural effusion is documented in imaging studies. When the endopleural tube is placed, the effusion appears dark and persists with a high output; when carrying out a study of the pleural fluid chemistry, a considerable elevation of pancreatic enzymes is identified, for which reason they are operated on by left posterolateral thoracotomy. A transdiaphragmatic fistula was identified in the first case and a transhiatal fistula in the second. In both cases, drainage plus lavage and decortications with closure of fistulas and placement of pleural drainage were performed. Both patients presented favorable evolution without requiring another procedure.

**Keywords:** pancreatic pseudocyst, pancreatic pleural fistula, pancreatitis, pleural effusion.

tis aguda hasta en 9%; otras complicaciones pulmonares de pancreatitis aguda o crónica son neumonitis, atelectasia, disnea con distrés respiratorio.<sup>4-6</sup> Casos de FPP se han descrito apenas en 0.4% de los pacientes con pancreatitis y hasta en 4.5% de aquellos que presentan pseudoquiste pancreático, sobre todo en los que están asociados a alcoholismo.<sup>1,4,6</sup> Los síntomas mayormente descritos son disnea, dolor torácico y tos de manifestación crónica; asimismo, presencia de derra-

#### Correspondencia:

Dr. Sergio Luis Hernández-Padilla

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

Correo electrónico: dr.sergio2708@gmail.com

Recibido: 11-IV-2023; aceptado: 09-VIII-2023.

**Citar como:** Hernández-Padilla SL, Inocencio-Ocampo AE, Vázquez-Minero JC. Fístula pancreaticopleural, una rara complicación del pseudoquiste pancreático. Presentación de dos casos. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (1):42-45. <https://dx.doi.org/10.35366/114229>

me pleural, el cual es más frecuente del lado izquierdo.<sup>7-9</sup> El mecanismo se da ante la presencia de un pseudoquiste bien delimitado o roto, o bien, un conducto pancreático donde la actividad enzimática lisa los tejidos, lo que favorece una comunicación pleuroperitoneal que se transforma en una fístula desde el quiste hacia la cavidad pleural.<sup>8-10</sup> Niveles extremadamente altos de amilasa en líquido pleural (> 50,000 UI/L) además de estudios de imagen en correlación con la presentación clínica del paciente deben sugerir la presencia de FPP.<sup>9,10</sup> Para el tratamiento de FPP se ha descrito abordaje por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, así como el abordaje torácico.<sup>10</sup>

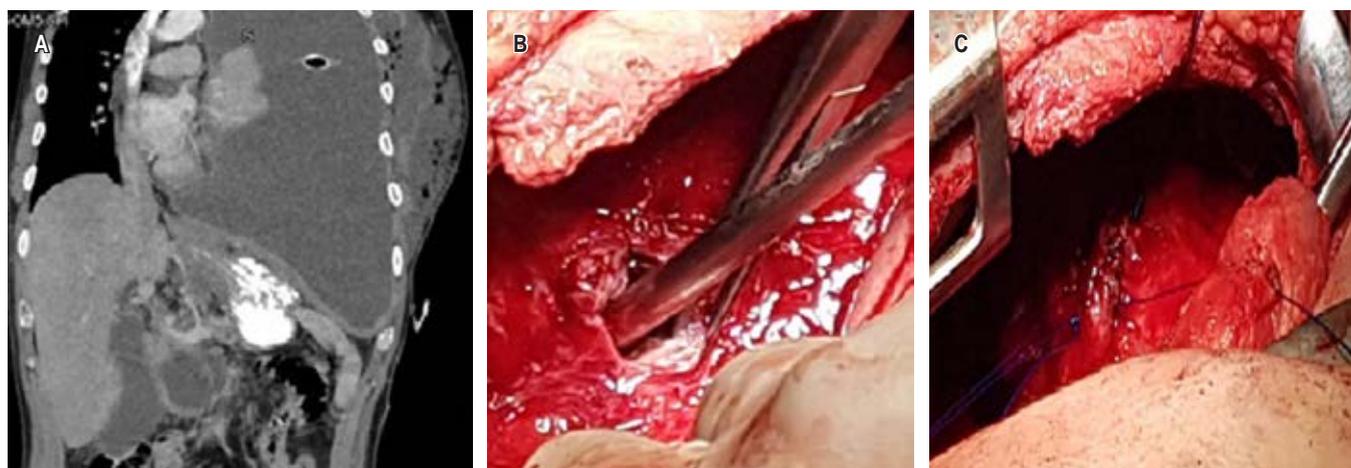
Presentamos dos casos que fueron abordados por toracotomía con drenaje, lavado y decorticación, además del uso de sondas endopleurales posoperatorias con lo que se logró la remisión en ambos pacientes.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

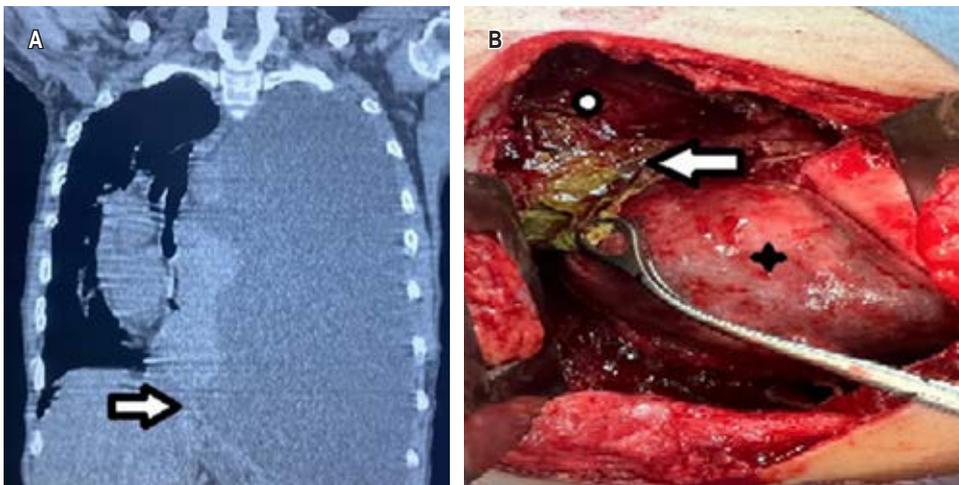
**Caso clínico 1.** Hombre de 39 años, con antecedente de alcoholismo crónico, con episodios de dolor abdominal recurrente. Inició su padecimiento tres meses previos a su ingreso, con dolor pleurítico en hemitórax izquierdo, se agregó disnea progresiva y ataque al estado general; se tomó radiografía de tórax en la cual se identificó derrame pleural. Se realizó toracocentesis y se obtuvo líquido pleural de aspecto oscuro, espeso; mismo que, al análisis citológico y citoquímico, presentó cifras de amilasa en 16,043 U/L y con criterios de Light de exudado neutrofílico. Posteriormente, al realizar tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen (*Figura 1A*), se identificó comunicación de líquido libre del abdomen con el hemitórax izquierdo, por lo que se decidió llevar al paciente a la sala de quirófano para realizar toracotomía posterolateral; se encuentra pleura parietal con grosor de 8 mm y visceral de 5 mm,

abundante material de fibrina y pus en cavidad, un trayecto fistuloso entre la cavidad abdominal y diafragma izquierdo de 1 cm de diámetro (*Figura 1B*), con colección de 100 mL de líquido blanquecino. Se realizó lavado y decorticación hasta lograr adecuada expansión pulmonar, el trayecto fistuloso se desbridó; se identificaron bordes y se realizó cierre del defecto con sutura no absorbible de polipropileno 2/0 (*Figura 1C*); se verificó reexpansión pulmonar. Posterior al tratamiento, el paciente cursó con adecuada evolución clínica; los drenajes endopleurales, con gasto serohemático que disminuyó hasta su retiro cinco días después del procedimiento. Se realizó TAC de control, la cual mostró disminución de la colección pancreática inicial. Después de valoración por el Servicio de Gastroenterología, se dejó manejo conservador. A los seis meses de vigilancia con TAC de tórax, sin evidencia de complicaciones.

**Caso clínico 2.** Hombre de 27 años, en sus antecedentes destaca alcoholismo desde los 14 años y episodios de dolor abdominal presentados desde un año previo a la valoración, por lo que acude a atención hospitalaria. Refiere disnea progresiva además de aumento del dolor abdominal, a lo que se agrega dolor torácico. Se le realizó TAC de tórax que reportó ocupación de hemitórax izquierdo asociado a derrame pleural masivo, con desplazamiento a la derecha de estructuras mediastinales (*Figura 2A*). Se colocó sonda endopleural izquierda, la cual, tras la colocación, persiste con gasto de aproximadamente 600 mL diarios durante dos semanas, de aspecto oscuro de consistencia líquida. Continúa con deterioro respiratorio, por lo que es referido al Área de Cirugía de Tórax donde solicitan análisis del líquido pleural, el cual revela exudado hemático con niveles elevados de amilasa (195 U/L) y lipasa (3,095 U/L). Además, mostraba leucocitosis y trombocitosis en reporte de biometría hemática. Se complementa con TAC de abdomen



**Figura 1:** A) Tomografía del caso 1; muestra derrame pleural izquierdo. B) Sitio de fístula en diafragma. C) Cierre de defecto con sutura no absorbible.



**Figura 2:**

**A)** Tomografía axial computarizada de tórax con derrame pleural masivo, la flecha señala el sitio de la fístula.  
**B)** Toracotomía, se observa el sitio de la fístula marcado con la flecha, el punto indica el diafragma y el asterisco el lóbulo inferior izquierdo.

y se identifica colección abdominal peripancreática que corresponde con pseudoquiste pancreático. Se decide pasar a quirófano; se realiza lavado y decorticación izquierda; se identifica derrame pleural secundario a pseudoquiste pancreático comunicado a hemitórax izquierdo a través del hiato esofágico, atrapamiento pulmonar, derrame pleural septado y fibrotórax izquierdo (Figura 2B). En el posoperatorio, los drenajes pleurales produjeron bajo gasto, de aspecto serohemático (30-100 mL/día); son retirados al día cinco y siete del posquirúrgico. Se realizó TAC de control donde persiste colección abdominal mínima. Posterior a valoración por el Servicio de Gastroenterología, se decide mantener conducta expectante. El paciente cursó con buena evolución posquirúrgica y fue dado de alta en el día 10 del posoperatorio. En seguimiento posquirúrgico, al mes y a los tres meses con radiografía simple de tórax y a los seis meses con TAC de tórax, no presenta evidencia de complicaciones.

## DISCUSIÓN

La fístula pancreaticopleural es una rara complicación que se presenta en paciente con patología pancreática. Dentro de su fisiopatología, se describe a un conducto pancreático con fugas o un pseudoquiste que puede acceder a la cavidad pleural a través de un hiato diafragmático o directamente transdiafragmático; también se ha descrito comunicación en el ángulo costodiafragmático.<sup>1</sup>

En nuestros pacientes, la comunicación desde el pseudoquiste hacia el tórax se presentó transdiafragmático y a través del hiato esofágico. No existen pautas claras para el manejo de la FPP porque es una entidad rara; se ha informado que 50% de la FPP se cerrará con medidas conservadoras, con la subsiguiente resolución del derrame.<sup>4,10</sup>

La FPP es una entidad poco frecuente y de difícil diagnóstico debido a que presenta manifestaciones clínicas

inespecíficas; esto genera un retraso en el diagnóstico que requiere un alto índice de sospecha. Algunos diagnósticos diferenciales son: derrame pleural paraneumónico, así como el asociado a neoplasia; el antecedente de alcoholismo, pacientes jóvenes y dolor abdominal asociado, favorecen el diagnóstico. El tiempo promedio para diagnosticar la FPP es de alrededor de cinco semanas.<sup>4,7,10</sup> En los casos que presentamos, además de ser cuadros de varias semanas de evolución, la presencia de derrame de color oscuro persistente, el antecedente de alcoholismo, el estudio de líquido pleural, así como los estudios de imagen, tanto de región abdominal como de tórax, nos permitieron llegar al diagnóstico, lo cual coincide con el tipo de abordaje referido en la literatura para este tipo de pacientes.<sup>1,4,7,10</sup>

Como se mencionó, en la mayoría de los casos, el tratamiento es conservador sin requerir alguna intervención quirúrgica a tórax. Existen opciones para el manejo de estos pacientes como lo descrito en una serie de cuatro casos, reportada por Munirathinam M y colaboradores en la India; los cuales resolvieron mediante manejo endoscópico del pseudoquiste de páncreas, terapia de nutrición parenteral total, octreótido y drenaje torácico con resultados favorables sin requerir cirugía torácica.<sup>8-10</sup>

El tratamiento quirúrgico está indicado en caso de fracaso del tratamiento médico (se consideran 3-4 semanas) u obstrucción del conducto pancreático. O bien, cuando existen derrames loculados no susceptibles de ser resueltos mediante colocación de drenaje torácico. La mortalidad operatoria es de 3 a 5%. Se ha informado recurrencia hasta en 11% de los casos. El resultado a largo plazo es bueno en 80-95% de los casos, con una mortalidad global de FPP de 5%.<sup>1,7,9,10</sup>

En nuestros casos, la falta de respuesta al tratamiento y la larga evolución de éstos, hicieron que se decidiera por el manejo quirúrgico. En donde el lavado, decorticación y

desmantelamiento de la fístula fueron la base del éxito de su resolución con una evolución más corta de dos semanas en comparación con estadías de tres y hasta seis semanas posterior al tratamiento.<sup>1,4,9,10</sup>

### CONCLUSIONES

La fístula pancreaticopleural es una complicación rara y de difícil diagnóstico, requiere un protocolo de estudio bien realizado aunado a alta sospecha de esta entidad, realizar TAC de tórax y abdomen, así como de líquido pleural que incluya valores de enzimas pancreáticas.

El manejo quirúrgico es un recurso que debe considerarse en casos que no responden al manejo endoscópico del pseudoquiste, o bien en paciente con complicaciones torácicas que requieren su abordaje por cirugía.

### Agradecimientos

A la subdirección de Cirugía y a la jefatura del Servicio de Cirugía Cardiorrespiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

### REFERENCIAS

1. Tay CM, Chang SK. Diagnosis and management of pancreaticopleural fistula. Singapore Med J. 2013;54(4):190-194. doi: 10.11622/smedj.2013071.
2. Branca P, Rodriguez RM, Rogers JT, Ayo DS, Moyers JP, Light RW. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. Arch Intern Med. 2001;161(2):228-232. doi: 10.1001/archinte.161.2.228.
3. King JC, Reber HA, Shiraga S, Hines OJ. Pancreatic-pleural fistula is best managed by early operative intervention. Surgery. 2010;147(1):154-159. doi: 10.1016/j.surg.2009.03.024.
4. Jamil SB, Abbas SH, Kazim M, Patoli I. A 58-Year-old woman with gallstones, chronic pancreatitis, and pancreatic pseudocyst presenting with pleural effusion due to a pancreaticopleural fistula. Am J Case Rep. 2022;23:e934247. doi: 10.12659/ajcr.934247.
5. Ramahi A, Aburayyan KM, Said Ahmed TS, Rohit V, Taleb M. Pancreaticopleural fistula: A rare presentation and a rare complication. Cureus. 2019;11(6):e4984. doi: 10.7759/cureus.4984.
6. Shah D, Desai AB, Salvi B. Pancreaticopleural fistula complicating chronic pancreatitis. BMJ Case Rep. 2012;2012:bcr0320126038. doi: 10.1136/bcr-03-2012-6038.
7. Kumar P, Gupta P, Rana S. Thoracic complications of pancreatitis. JGH Open. 2018;3(1):71-79. doi: 10.1002/jgh3.12099.
8. Ali M, MacDonald M, Bui A, Zhang K, Kim JS, Cruz A, et al. Pancreaticopleural fistula: a rare presentation of bilateral pleural effusions and trapped lung. Case Rep Gastroenterol. 2022;16(1):148-153. doi: 10.1159/000521943.
9. Munirathinam M, Thangavelu P, Kini R. Pancreatico-pleural fistula: case series. J Dig Endosc. 2018;9(1):26-31. doi: 10.4103/jde.JDE\_23\_17.
10. Kull I, Sottas O, Zender H, Hassan G. Rare case of bilateral pleural effusion caused by pancreaticopleural fistula. BMJ Case Rep. 2020;13(9):e234286. doi: 10.1136/bcr-2020-234286.

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



# Manejo de la vía aérea en un paciente con fascitis necrosante cervical

## Airway management in a patient with necrotizing cervical fascitis

David Josué Martínez-Sánchez,\* Luis Iván Waldo-Hernández,\*  
Paola Palomares-Capetillo,\* Juan Carlos Vázquez-Minero\*

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

**RESUMEN.** La fascitis necrosante es una infección de piel y tejidos blandos agresiva que rápidamente puede extenderse por los planos perifasciales. Tiene alta morbimortalidad y requiere tratamiento quirúrgico agresivo de forma inicial para disminuir la morbimortalidad asociada. Se expone el caso de un masculino de 53 años con antecedente de diabetes *mellitus* II, que presentó un absceso cervical posterior a una amigdalectomía, evolucionó hasta presentar fascitis cervical y torácica. En otro hospital se le realizó drenaje del absceso y traqueostomía abierta. Acude al instituto con herida dehiscente, salida de material purulento y fuga aérea por sitio de traqueostomía. Durante el procedimiento se identificó orificio en cara anterior de la tráquea de 4 cm, se le realizó desbridamiento y colocación de terapia de presión negativa. Después se movilizó un colgajo sobre orificio traqueal y se colocó cánula de Montgomery para cierre de herida cervical. La broncoscopia de control mostró buena luz traqueal, sin estenosis o fuga aérea. En el paciente con fascitis necrosante es importante un tratamiento quirúrgico agresivo de forma inicial, preservando los siguientes principios: drenaje adecuado de todas las colecciones y desbridamiento de todo el tejido necrótico cuidando no contaminar estructuras adyacentes.

**Palabras clave:** tráquea, fascitis, Montgomery.

**ABSTRACT.** Necrotizing fasciitis is an aggressive skin and soft tissue infection that can rapidly spread through the perifascial planes. It has a high morbidity and mortality and requires aggressive surgical treatment initially to reduce associated morbidity and mortality. The case of a 53-year-old male with a history of diabetes *mellitus* II who presents a cervical abscess after a tonsillectomy, it evolves to cervical and thoracic fasciitis, drainage of the abscess and open tracheostomy are performed in another hospital. He came to our institute with a dehiscent wound, discharge of purulent material, and air leakage from the tracheostomy site. During the procedure, a 4 cm orifice is identified on the anterior wall of the trachea, debridement and placement of negative pressure therapy is performed. Subsequently, a flap is mobilized over the tracheal orifice, and a Montgomery cannula is placed to close the cervical wound. Control bronchoscopy shows a good tracheal lumen, without stenosis or air leak. It is important in a patient with necrotizing fasciitis to have aggressive surgical treatment initially, taking care of the following principles: adequate drainage of all collections, and debridement of all necrotic tissue and taking care not to contaminate adjacent structures.

**Keywords:** trachea, fasciitis, Montgomery.

## INTRODUCCIÓN

La fascitis necrosante es una infección severa de la piel y los tejidos blandos, que ocasiona necrosis de los tejidos y puede extenderse rápidamente por los planos de las fascias.<sup>1</sup> La incidencia de ésta varía según reportes de diferentes regiones, siendo más frecuente en países en desarrollo, la incidencia

puede ser de hasta 1 en 100,000.<sup>1</sup> Normalmente es una infección polimicrobiana, lo cual dificulta el tratamiento antibiótico adecuado, además de que se extiende rápidamente por los tejidos. Los síntomas son muy variados y van en relación con el área afectada y al proceso séptico del paciente.

El pilar fundamental del tratamiento es el drenaje y desbridamiento quirúrgico, que siempre debe ir acompañado

### Correspondencia:

Dr. David Josué Martínez-Sánchez

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

Correo electrónico: davidmtz10@gmail.com

Recibido: 21-VI-2023; aceptado: 27-IX-2023.

**Citar como:** Martínez-Sánchez DJ, Waldo-Hernández LI, Palomares-Capetillo P, Vázquez-Minero JC. Manejo de la vía aérea en un paciente con fascitis necrosante cervical. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (1):46-48. <https://dx.doi.org/10.35366/114230>

de una resucitación adecuada del paciente y cobertura con antibiótico de amplio espectro.<sup>2</sup> La infección cervical comúnmente originada por un proceso odontogénico conlleva una alta morbilidad debido a las estructuras presentes como lo son grandes vasos, tubo digestivo y la vía aérea, además del riesgo de extensión al mediastino. Por lo que un manejo adecuado de forma inicial, preservando estas estructuras, es fundamental para mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.<sup>3</sup>

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 53 años, como antecedentes de importancia presenta diabetes *mellitus* II con tratamiento, controles adecuados y un índice tabáquico de 12 paquetes/año. Refiere que aproximadamente 10 días antes de su ingreso al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, se le realizó amigdalectomía que se complica con un absceso periamigdalino y evoluciona con fascitis cervical y torácica superficial. Se realizó drenaje de absceso con abordaje submandibular y cervical, colocando cánula de traqueostomía para asegurar vía aérea. Acude a nuestro instituto presentando dehiscencia de la herida, salida de material purulento, eritema en tejidos adyacentes y fuga área por sitio de traqueostomía (Figura 1A).

Se le realizó desbridamiento y lavado de la herida, se identificó orificio de 4 cm en cara anterior de la tráquea (Figura 1B) y abundante material purulento. Se decidió colocar nuevamente cánula de traqueostomía y terapia de presión negativa (Figura 1C). Posteriormente se realizaron tres recambios, cerrando parcialmente las heridas. Para asegurar y lograr cierre de la tráquea manteniendo una luz adecuada, se decidió colocar cánula de Montgomery y movilizar sobre el mismo colgajo de esternocleidomastoideo, logrando cierre total de la herida. Luego, de forma ambulatoria, se decanuló al paciente y se realizó broncoscopia de revisión, observando luz traqueal adecuada, sin evidencia de fístula o fuga aérea (Figura 2).

### DISCUSIÓN

La fascitis necrosante como se mencionó previamente presenta alta morbimortalidad, asociándose a un gran número de complicaciones. El tratamiento debe ser oportuno y agresivo, tomando en cuenta los siguientes puntos: antibioterapia de amplio espectro, desbridamiento quirúrgico agresivo en las primeras 24 horas, manejo adecuado de la vía aérea y revaloración constante del paciente.<sup>3</sup>

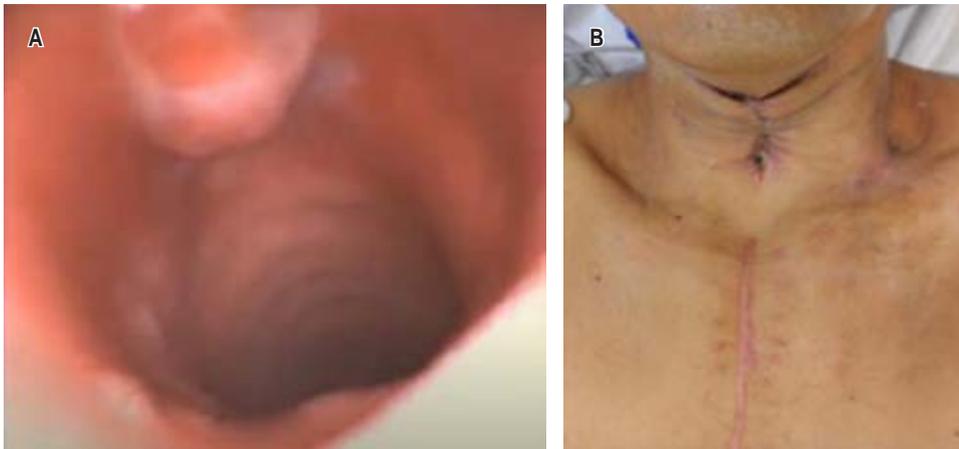
Tiempo atrás se creía que realizar una traqueostomía en pacientes con infección cervical importante era el manejo ideal para asegurar la vía aérea y poder ventilar adecuadamente a los pacientes; sin embargo, este procedimiento aumenta la morbilidad y presenta complicaciones a largo plazo. El proceso infeccioso pudiera extenderse más fácilmente al mediastino y por una mala colocación de cánula de traqueostomía puede haber estenosis a largo plazo.<sup>4</sup> Hoy, con el desarrollo y la disponibilidad de la tecnología, se puede utilizar *videolaringoscopia* o broncoscopia para asistir en la intubación y preservar la integridad traqueal.

Muchas ocasiones debido a la extensión del proceso infeccioso y la necrosis de los tejidos es necesario realizar un desbridamiento extenso, lo cual deja como resultado grandes defectos de la piel y tejidos subyacentes. En múltiples artículos se ha comparado la estancia intrahospitalaria, la cantidad de reintervenciones y la evolución de las heridas utilizando curaciones simples contra terapia de presión negativa, favoreciendo a esta última.<sup>5</sup> Por lo que se recomienda su uso para mejorar la cicatrización de los tejidos y permitir el pronto cierre de las heridas.

Asimismo, cuando se cuenta con una lesión o defecto grande en la vía aérea, ya sea secundario al proceso infeccioso o como complicación por un procedimiento, es importante poder reconstruir y mantener la integridad de ésta para asegurar una ventilación adecuada y mejorar la morbilidad de los pacientes. En este caso se decidió utilizar una cánula de Montgomery, que normalmente es utilizada para estenosis traqueales no candidatos a tratamiento quirúrgico; no obstante, por las características de la misma,



Figura 1: A) Herida cervical dehiscente con material purulento. B) Orificio en cara anterior de la tráquea de 4 cm. C) Resultado después de la primera intervención.



**Figura 2:**

**A)** Broncoscopia de revisión, se observa escaso tejido granulación en cara anterior sin estenosis. **B)** Revisión en la consulta, se observa cierre adecuado de todas las heridas.

permitió asegurar la ventilación del paciente y la fonación, así como brindar soporte adecuado para movilizar un colgajo y permitir la granulación y cierre.<sup>6,7</sup>

### CONCLUSIONES

Es importante el diagnóstico oportuno de una infección de tejidos blandos en región cervical y ofrecer un tratamiento adecuado desde la primera intervención. Esto le otorgará al paciente la mejor oportunidad para reducir el número de reintervenciones, disminuir la morbilidad asociada al padecimiento y al procedimiento y facilitar la resolución del proceso séptico. En caso de no contar con el equipo o la experiencia para el manejo de estos casos, es importante realizar interconsulta o referencia con el servicio o institución adecuada. Como se expone en la literatura, y en este caso, el uso de la terapia de presión negativa es fundamental para el tratamiento de estas heridas, se debe buscar preservar la integridad de la tráquea cuando sea posible.<sup>8</sup> Brindar un manejo integral oportuno y utilizar todos los recursos disponibles permite reducir la morbimortalidad asociada a este padecimiento.<sup>7,9,10</sup>

### REFERENCIAS

- Wallace HA, Perera TB. Necrotizing fasciitis [Updated 2023 Feb 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Hua J, Friedlander P. Cervical necrotizing fasciitis, diagnosis and treatment of a rare life-threatening infection. *Ear Nose Throat J.* 2023;102(3):NP109-NP113. doi: 10.1177/0145561321991341.
- Ferzli G, Sukato DC, Mourad M, Kadakia S, Gordin EA, Ducic Y. Aggressive necrotizing fasciitis of the head and neck resulting in massive defects. *Ear Nose Throat J.* 2019;98(4):197-200. doi: 10.1177/0145561319839789.
- Chen SJ, Ji N, Chen YX, Zhao SJ, Xiao JR, Lin XM, et al. Management and maintenance of the airway in cervical necrotising fasciitis: a retrospective analysis of 15 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(7):642-646. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.04.017.
- Chen SJ, Chen YX, Xiao JR, Wei XZ, Chen SM, Jiang WZ. Negative pressure wound therapy in necrotizing fasciitis of the head and neck. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(1):87-92. doi: 10.1016/j.joms.2018.08.016.
- Huang H, Chen C, Bedi H, Bai C, Li Q, Hohenforst-Schmidt W, et al. Innovative use of a Montgomery cannula in the bronchoscopic management of tracheal stenosis and failed tracheostomy decannulation. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:130-132. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.07.014.
- Morales GJ, Téllez BJL, González CLF, Hernández CJA, Munguía CDA. Reforzamiento del tubo en T de Montgomery para tratamiento de la estenosis laringotraqueal compleja. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2007;20(3):222-226.
- Vázquez-Minero JC, Morales-Gómez J, Guzmán-de Alba E, Álvarez-Álvarez S, Trueba-Lozano D, Cervantes-Silva Y, et al. Trauma traqueal penetrante. Recomendaciones para su manejo. A propósito de un caso. *Neumol Cir Torax.* 2018;77(4):286-292.
- Villalba-Caloca J, Téllez-Becerra JL, Morales-Gómez J, Molina-Barrera EA, López-Flores D. Tratamiento quirúrgico de la fístula traqueoesofágica no maligna. *Gac Méd Méx.* 1998;134(4):397-405.
- Carrasco RCA, Vinitzky BI, Bolaños MFV, Zúñiga GZD, Martínez NG, Vélez PJA. Mediastinitis necrotizante descendente de origen dental: revisión de la literatura y presentación de un caso. *Rev ADM.* 2020;77(6):329-336. doi: 10.35366/97623.

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



# Tumor de células germinales mixtas extragonadal primario del mediastino. Reporte de caso

## Extragonadal mixed germ cell tumor primary of the mediastinum. Case report

Eduardo Sánchez-Zazueta,\* Kiyoshi Alejandro Miyagui-Adame,\* Ilse Lorenia Gamez-Sainz,\* Jesús Galaviz-Humo\*

\*Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No. 2 Luis Donaldo Colosio Murrieta. Centro Médico Nacional del Noroeste. Ciudad Obregón, Sonora, México.

**RESUMEN.** Los tumores germinales suelen ser neoplásicas ubicadas en testículos u ovarios, manifestadas en edades tempranas de la vida. Los tumores extragonadales de células germinativas son infrecuentes, representan de 1 a 3% de las neoplasias germinales; cuando se presentan, generalmente son de una a dos estirpes, el mediastino anterior es el sitio más común. Suelen ser asintomáticos en 20-40% de los pacientes; hasta que hay compresión u obstrucción de las estructuras cercanas existe sintomatología. Presentamos el caso de un varón joven de 22 años sin comorbilidades, quien inició con tos sin predominio de horario, hemoptisis, fiebre, pérdida de peso no intencionada, diaforesis, ortopnea. A la exploración física destacaba síndrome pleuropulmonar de condensación; se realizaron estudios de gabinete, al inicio radiografía de tórax confirmando por tomografía de tórax, abdomen, pelvis, ultrasonido testicular y estudios séricos, masa en mediastino localizada en compartimiento anterior. Se realizó toma de biopsia y extirpación de masa mediastinal; concluye en un tumor extragonadal de células germinales mixtas primario de mediastino compuesto por tres estirpes celulares, representando un reto diagnóstico por su gran tamaño. Se ofreció tratamiento con quimioterapia a base de bleomicina, etopósido, cisplatino en cuatro ciclos, sin nuevas recaídas.

**Palabras clave:** tumor germinal mixto, alfafetoproteína, mediastino.

**ABSTRACT.** Germ cell tumors are usually neoplastic located in the testicles or ovaries manifested in early life. Extragonadal germ cell tumors are infrequent, representing 1 to 3% of extragonadal germ cell neoplasms. When they present, they are usually 1 to 2 excisions, the anterior mediastinum representing the most common site. They are usually asymptomatic in 20-40% of patients until there is compression or obstruction of nearby structures and there are no symptoms. We present the case of a 22 year old male without comorbidities who started with cough without hourly predominance, hemoptysis, fever, unintentional weight loss, diaphoresis, orthopnea, physical examination revealed pleuropulmonary condensation syndrome, cabinet studies were performed. initially chest X-ray confirmed by tomography chest, abdomen, pelvis, testicular ultrasound and serum studies a mass in the mediastinum located in the anterior compartment, a biopsy was taken and removal of the mediastinal mass, concluding in a primary extragonadal tumor of mixed germ cells of the mediastinum composed of three cell excisions, representing a diagnostic challenge due to their large size. were re offered treatment with chemotherapy based on bleomycin, etoposide, and cisplatin in four cycles without new relapses.

**Keywords:** mixed germ cell tumor, alpha-fetoprotein, mediastinum.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios mediastinales de células germinales son neoplasias raras, se ha encontrado que se deben a una transformación maligna de las células germinativas que migran durante la embriogénesis. En estos tumores existe

una alteración del epiblasto en su migración y descenso, conduciendo a la formación de un tumor en mediastino de forma tardía.<sup>1,2</sup>

Se dividen en dos grupos: tumores germinales seminomatosos y no seminomatosos. Los seminomas representan un 30%, mientras que los no seminomatosos un 70%,

### Correspondencia:

**Dr. Eduardo Sánchez-Zazueta**

Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No. 2 Luis Donaldo Colosio Murrieta. Centro Médico Nacional del Noroeste. Ciudad Obregón, Sonora, México.

**Correo electrónico:** eduardozaz859@gmail.com

Recibido: 18-VII-2023; aceptado: 27-IX-2023.

**Citar como:** Sánchez-Zazueta E, Miyagui-Adame KA, Gamez-Sainz IL, Galaviz-Humo J. Tumor de células germinales mixtas extragonadal primario del mediastino. Reporte de caso. Reporte de caso. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (1):49-52. <https://dx.doi.org/10.35366/114231>

subdividiéndose en teratomas maduros con 44%, teratomas inmaduros 6%, tumores del saco vitelino 60%, tumores derivados de células embrionarias primitivas, representado al carcinoma embrionario 5%, tumores de diferenciación extraembrionaria como coriocarcinoma 2%.<sup>1,2</sup>

Las localizaciones germinales descritas tipo extragonadales a nivel del mediastino son raras, representan de 1 a 3% de las neoplasias germinales extragonadales, se encuentran 1.27 casos por 1'000,000 de habitantes sin evidencia de un tumor testicular primario; otra localización es el retroperitoneo.<sup>3-5</sup>

Al momento del diagnóstico, 20-40% de los pacientes son asintomáticos. Los métodos diagnósticos iniciales son ultrasonido testicular para descartar origen primario gonadal, seguido de estudio tomográfico de extensión incluyendo tórax, abdomen y pelvis. Los marcadores tumorales como alfafetoproteína y gonadotropina humana, no son diagnósticos por sí solos, sino que son útiles para guiar el pronóstico. La biopsia es el estudio diagnóstico de elección; al realizarla se debe solicitar inmunohistoquímica con marcadores como OCT4, SALL4 para confirmar el origen de células al tener alta sensibilidad para seminomas mediastínicos primarios y carcinomas embrionarios; en casos donde el diagnóstico histológico no es concluyente, se puede realizar cariotipo con el fin de identificar isocromosomas p12, que es una anomalía citogenética de los tumores con estirpe germinal.

Los tratamientos actuales recomendados son de elección como la quimioterapia seguida de la resección de la masa residual. Los esquemas de quimioterapia son similares a los usados en tumores de origen testicular con quimioterapia basada en cisplatino que consiguen remisiones completas a largo plazo en 50% de los casos. El esquema quimioterapéutico más comúnmente empleado incluye de tres a cuatro ciclos de cisplatino en combinación con etopósido y bleomicina. Si tras completar el tratamiento de quimioterapia las pruebas de imagen revelan persistencia de masas residuales, suele indicarse la resección óptima de las

mismas; hasta en 30% de los tumores germinales primarios de mediastino se pueden observar restos tumorales, siendo útil la resección subóptima en estos casos. Cuando se produce una recaída o refractariedad al tratamiento inicial, los esquemas de quimioterapia actuales de rescate se basan en paclitaxel o la ifosfamida en combinación con cisplatino.<sup>6,7</sup>

Por la infrecuencia de la enfermedad extragonadal consideramos relevante este reporte, aún más por tratarse de un paciente joven y de un tumor germinal mixto en mayor proporción de seno endodérmico; hay muy pocos casos descritos en la literatura, los reportados suelen ser teratomas y la variedad mediastinal mixta.

### CASO CLÍNICO

Masculino de 22 años sin antecedentes crónico-degenerativos. Inició padecimiento con tos, no cianozante, no emetizante. A los dos meses de evolución acudió a médico facultativo donde sospecharon de infección viral; a las dos semanas persistió con tos acompañada de hemoptisis, ortopnea, se agregó diaforesis nocturna, pérdida de peso de 7 kg en tres meses, fiebre de 39 °C. Al no mejorar la sintomatología, se le realizó radiografía de tórax, encontrando incidentalmente masa mediastinal. Posteriormente, tomografía de tórax, abdomen y pelvis revela tumoración de mediastino anterior de 14 × 13 cm en hemitórax derecho, desplazamiento de estructuras mediastinales hacia hemitórax izquierdo. Por edad y forma de presentación, se sospecha de linfoma (*Figura 1A*). La exploración física fue compatible con un síndrome pleuropulmonar de condensación; también se encontró adenopatía inguinal derecha de 5 mm, indurada e inmóvil. Se solicitaron laboratorios, destacando anemia grado 2, plaquetas 622,000/mm<sup>3</sup>, deshidrogenasa láctica 645 u/L, leucocitos 9,000/mm<sup>3</sup>, glucosa 92 g/dL, creatina 0.9 mg/dL, albúmina 3.9 g/dL, panel viral negativo, marcadores tumorales con resultado alfafetoproteína 3,080 ng/mL, antígeno carcinoembrionario 0.98 ng/mL, hormona gonadotropina

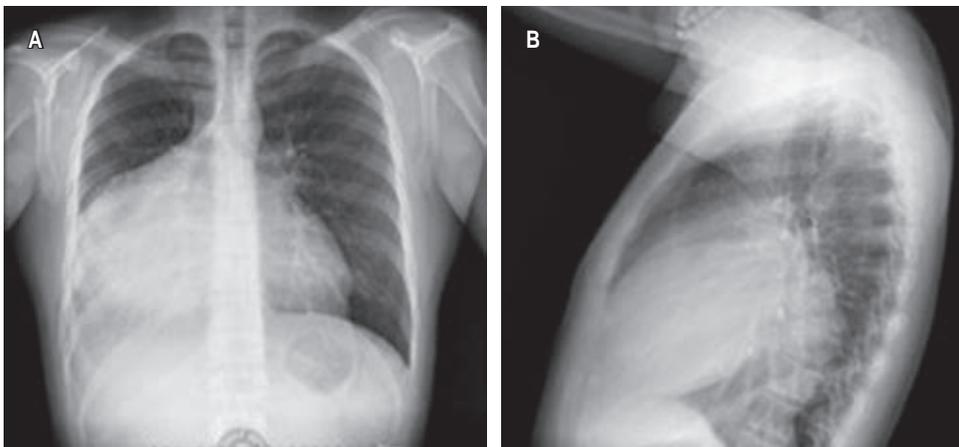
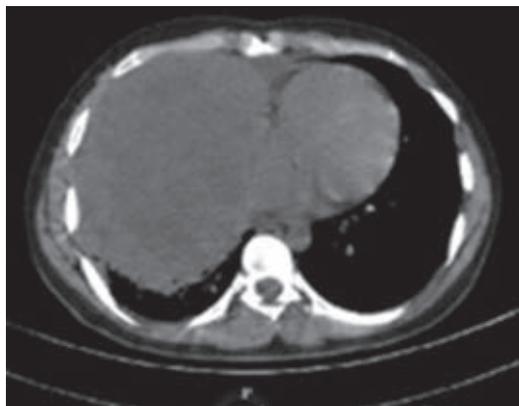


Figura 1:

- A) Radiografía anteroposterior.
- B) Lateral izquierda de tórax con radiopacidad, se observa una masa mediastinal de 12 x 10 cm.



**Figura 2:** Tomografía de tórax simple ventana axial con una masa hiperdensa en hemitórax derecho, ocupando casi su totalidad.

coriónica humana 0.78 ng/mL. Ultrasonido testicular con quiste simple en cabeza de epidídimo izquierdo de 1 mm. Durante su hospitalización, se le realizó biopsia mediastinal por cirugía cardiotorácica en conjunto con resección de masa tumoral por toracotomía; durante el evento transquirúrgico presentó hemorragia masiva de 4,000 mililitros con estado de choque hipovolémico grado 4 que amerita transfusión masiva; se logra resección en fragmentos de masa mediastinal (Figura 1B). Hallazgos posquirúrgicos, masa mediastinal de 12 × 10 cm con fragmentos mayores de 1 cm en tórax por estar adheridos a hilio pulmonar y, representando mayor riesgo de sangrado, amerita colocación de sonda pleural derecha de 36 fr. Posterior a procedimiento de resección tumoral subóptima, remitió la tos, ortopnea, hemoptisis y alzas térmicas; al tener buena evolución clínica, se egresó al paciente (Figura 2). Los hallazgos encontrados en la biopsia resultaron compatibles con tumor germinal mixto tipo seno endodérmico 70%, seminoma 25%, carcinoma embrionario 5% con necrosis tumoral extensa de 50% de la pieza quirúrgica (Figura 3). La inmunohistoquímica resultó en SALL 4 positivo difuso, OCT3/4 negativo, AFP positivo focal, D2-40 positivo focal (1%), PLAP positivo focal (5%), CEA-CD30 negativo. Fue valorado por el servicio de oncología médica, que otorgó quimioterapia con bleomicina, etopósido, cisplatino en cuatro ciclos; y también seguimiento por los servicios de neumología, cirugía cardiotorácica, oncología médica donde, después de cinco meses de evolución posquirúrgica y con tomografía de tórax de control, el paciente permanece asintomático, con seguimiento por consulta externa multidisciplinaria por riesgo de compresión de estructuras circundantes y nueva recaída.

## DISCUSIÓN

Los tumores germinales extragonadales suelen debutar con dolor torácico, tos, disnea, hemoptisis, fiebre. Nues-

tro paciente comenzó con esta sintomatología a la que se agregó pérdida de peso no intencionada; ameritó realizar radiografía de tórax donde se apreció una masa mediastinal, siendo ésta el estudio inicial como parte del abordaje en pacientes que debutan con tos de etiología desconocida y de utilidad para descartar diagnósticos diferenciales, principalmente infecciosos. Como parte del protocolo, se realizó tomografía de extensión a tórax, abdomen y pelvis, la cual confirmó masa mediastinal; se prosiguió a solicitar marcadores tumorales con fines predictivos, se encontró elevación de alfafetoproteína sugerente de tumor no seminomatoso; sospechando de origen gonadal primario, se realiza exploración física testicular y ecografía testicular para descartar presencia de tumor en este sitio; se encuentra un quiste en epidídimo en el paciente. Por la ausencia de tumoración en gónadas y los hallazgos previos tomográficos en mediastino, fue valorado por el área de Cirugía Cardiotorácica. Ameritó toma de biopsia mediastinal como parte del protocolo diagnóstico siendo el estándar de oro; el resultado evidenció un tumor germinal variedad mixta compuesta por seno endodérmico, seminoma, carcinoma embrionario. El siguiente paso fue la inmunohistoquímica con fines de confirmación; la inmunohistoquímica fue compatible con SALL 4, AFP, D2-40, PLAP positivo.

El tratamiento de primera línea en los tumores de células germinales no seminomatosos es la quimioterapia seguida de resección quirúrgica. Actualmente, el fármaco preferido para quimioterapia es cisplatino, que consigue remisión completa en 50% de los casos. El esquema de elección preferido incluye tres a cuatro ciclos de cisplatino a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> combinado con etopósido 100 mg/m<sup>2</sup>/día por



**Figura 3:** Biopsia mediastinal de pieza quirúrgica de 12 × 10 centímetros.

cinco días y bleomicina 15 mg/m<sup>2</sup> semanal. Completados estos ciclos, se debe realizar monitoreo con estudio de gabinete; si persiste la masa residual, se indica resección quirúrgica de la misma; cuando es un tumor residual mayor de 1 cm se opta por resección subóptima y cuando existe ausencia de tumor residual macroscópico se habla de resección óptima. Durante la toma de biopsia, por el tamaño del tumor y la localización parahiliar, se realizó resección quirúrgica subóptima de masa tumoral con posterior quimioterapia a base de bleomicina, etopósido, cisplatino en cuatro ciclos, que se debe individualizar en cada paciente. Tras conseguir la remisión tumoral con quimioterapia, se debe dar seguimiento a todos los pacientes, ya que hasta 50% suelen recaer en los primeros dos años. Cuando se produce recaída o refractariedad al tratamiento, los esquemas de quimioterapia de rescate son paclitaxel 135 a 250 mg/m<sup>2</sup>/día cada tres semanas o ifosfamida 1,200 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días más cisplatino, vigilando las toxicidades hematológicas y nefrológicas. El paciente, actualmente, tras cinco meses de evolución, permanece asintomático después del tratamiento otorgado con seguimiento mensual, debido a riesgo de sobrecrecimiento de masa mediastinal y compresión de estructuras por el mal pronóstico al ser un tumor germinal de tres extirpes celulares.<sup>4-10</sup>

### CONCLUSIONES

Los tumores germinales extragonadales debutan clínicamente al estar avanzada la enfermedad por comprimir estructuras vecinas, por lo que un diagnóstico histopatológico temprano es esencial. Durante la toma de biopsia al paciente, también se le tuvo que realizar, en el mismo tiempo quirúrgico, la resección subóptima tumoral por el gran tamaño y estar parahiliar, existiendo riesgo de sangrado. Al estar estos tumores vascularizados, en el paciente se registró un drenaje de 4,000 mililitros, por lo que se le tuvo que transfundir y colocar sonda endopleural; posteriormente cursó con buena evolución. El resultado histopatológico resultó en tumoración mediastinal variedad germinal mixta no descrita antes en la literatura. El tratamiento debe ser individualizado, siendo indispensable enfocarlo en el subtipo

de tumor germinal; la quimioterapia preoperatoria vuelve fibróticos los tejidos mediastínicos y empeora la planeación quirúrgica, por lo que en este paciente la resección tumoral seguida de quimioterapia tuvo mayor beneficio.

### REFERENCIAS

1. Lucas MH, Rodrigues MF, Domínguez L, Sena LJA, Ramos S, Martins AP, et al. Tumores de células germinativas primarios do mediastino: a propósito de um caso clínico. *Rev Port Pneumol*. 2021;7(2):145-151. doi: 10.1016/s0873-2159(15)30831-x.
2. Kang J, Mashaal H, Anjum F. Mediastinal germ cell tumors. *Stat Pearls*. 2023. [Access date: 2023 April 27] Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563232/>
3. Díaz Muñoz de la Espada VM, Khosravi SP, Hernández MB, Encinas GS, Arranz AJA, Pérez MG. Tumores germinales mediastínicos. *An Med Interna (Madrid)*. 2008;25(5):241-243.
4. Chetaille B, Massard G, Falcoz P-E. Mediastinal germ cell tumors: anatomopathology, classification, teratomas and malignant tumors. *Rev Pneumol Clin*. 2021;66(1):63-70. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2009.12.005>
5. Pini G, Colecchia M. Mediastinal germin cell tumors: a narrative review of their traits and aggressiveness features. *Mediastinum*. 2022;6:5. Available in: <https://doi.org/10.21037/med-21-22>
6. Busch J, Seidel C, Zengerling F. Male extragonadal germ cell tumors of the adult. *Oncol Res Treat*. 2016;39(3):140-144. Available in: <https://doi.org/10.1159/000444271>
7. Williamson SR, Ulbright TM. Germ cell tumors of the mediastinum. In: Marchevsky AM, Wick MR, editors. *Pathology of the mediastinum*. Cambridge University Press: 2015.p.146-168. Available in: <https://doi.org/10.1017/CBO9781316160824.010>
8. Rosti G, Secondino S, Necchi A, Fornarini G, Pedrazzoli P. Primary mediastinal germ cell tumors. *Semin Oncol*. 2019;46(2):107-111. Available in: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.04.001>
9. Hu X, Dandan L, Jinhua X, Pan W, Jiong C. Mediastinal mixed germ cell tumor: a case report and literature review. *Open Medicine*. 2021;16(1):892-898. Available in: <https://doi.org/10.1515/med-2021-0293>
10. Giunta EF, Ottaviano M, Mosca A, Banna GL, Rescigno P. Standard versus high-dose chemotherapy in mediastinal germ cell tumors: a narrative review. *Mediastinum*. 2022;6:6. Available in: <https://doi.org/10.21037/med-21-29>

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



## Dr. Jules Arthur Peter Pare. A una década de su partida

Jules Arthur Peter Pare MD. A decade after his departure

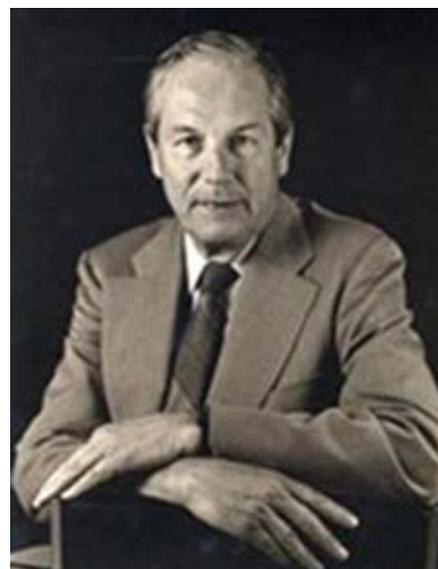
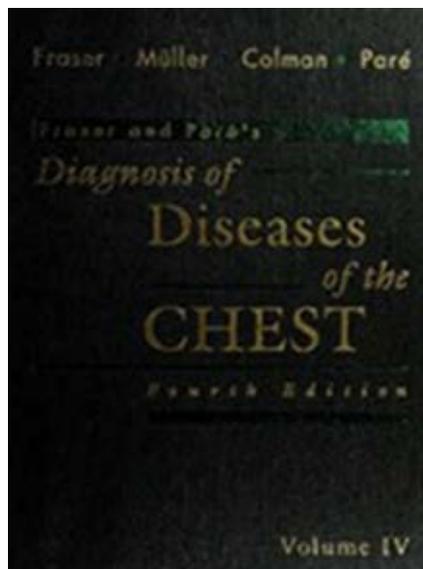
José Luis Sandoval-Gutiérrez\*

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

**Citar como:** Sandoval-Gutiérrez JL. Dr. Jules Arthur Peter Pare. A una década de su partida. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (1):53. <https://dx.doi.org/10.35366/114232>

En 2013, el Médico Neumólogo Canadiense Dr. Jules Arthur Peter Paré falleció.<sup>1</sup> Fue formador de varias generaciones de expertos en el sistema respiratorio a nivel internacional, tuvo la visión de articular la fisiología, radiología y anatomopatología en el estudio del pulmón (Figura 1). Su libro fue una obra de consulta por varios años; además, se le conocía por ser un gran clínico y sus famosos pases de visita.

Sus enseñanzas fueron compartidas por sus dos hijos: uno patólogo y el otro neumólogo.



**Figura 1:** Dr. Peter Paré y su obra.

Tomado de: Jules PARÉ Obituary. <https://www.legacy.com/us/obituaries/legacymembers/jules-par-obituary?id=43867623>

Fue el primer científico en el mundo en proponer el uso de corticosteroides en el tratamiento del asma bronquial. Fue un profesor modelo, gentil, con buen humor y con una personalidad determinante, características que buscamos con mucha necesidad en estos tiempos.

### REFERENCIA

1. Schraufnagel DE. Jules Arthur Peter Paré. M.D.C.M., B.Sc., F.A.C.P. (1917-2023).

*Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(3):277. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201304-094ot>

### Correspondencia:

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

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



## Instrucciones para los autores

La revista **Neumología y Cirugía de Tórax** publica textos en español o en inglés de estudios, informes y trabajos relacionados con la neumología, cirugía de tórax y otras áreas de interés en el conocimiento relacionado con la neumología. Los manuscritos se evalúan mediante un sistema de arbitraje por pares para su publicación en forma de editoriales, artículos originales, artículos de revisión, ideas y perspectivas, casos clínicos de interés, imagenología respiratoria, mundo respiratorio y cartas al editor. Las notas editoriales y las revisiones son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial de la Revista.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: [www.medigraphic.com/requisitos](http://www.medigraphic.com/requisitos). La versión oficial más reciente puede ser consultada en: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema y no se admitirán los manuscritos presentados de manera inadecuada o incompleta. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: aceptado, aceptado con modificaciones, no aceptado.

Los artículos deberán enviarse a la revista **Neumología y Cirugía de Tórax**, a través del editor en línea disponible en <http://nct.medigraphic.com>

En este sitio, el autor podrá informarse sobre el estado de su manuscrito en las fases del proceso: recepción, evaluación y dictamen.

**I. Editorial:** artículos escritos por autores expertos sobre un tema, se escribirán por encargo explícito del Comité Editorial.

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

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

- a) **Autores:** sin límite.
- b) **Título:** representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control.)
- c) **Resumen estructurado:** máximo 250 palabras. Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords* de 3 a 5.
- d) **Introducción:** describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- e) **Material y métodos:** parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental.)
- f) **Resultados:** en esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- g) **Discusión:** con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- h) **Referencias bibliográficas:** deberá seguir las especificaciones descritas más adelante (ver lista de verificación).
- i) **Número de palabras:** un máximo de 3,000. Figuras y tablas (en total), archivos separados y extensión JPG: 12 máximo.

**III. Artículo de revisión:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en [https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-lista\\_verf.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-lista_verf.pdf) (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.





El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER)  
la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax (SMNyCT)  
y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)

Invitan al:

# Curso NEUMOLOGÍA AL DÍA

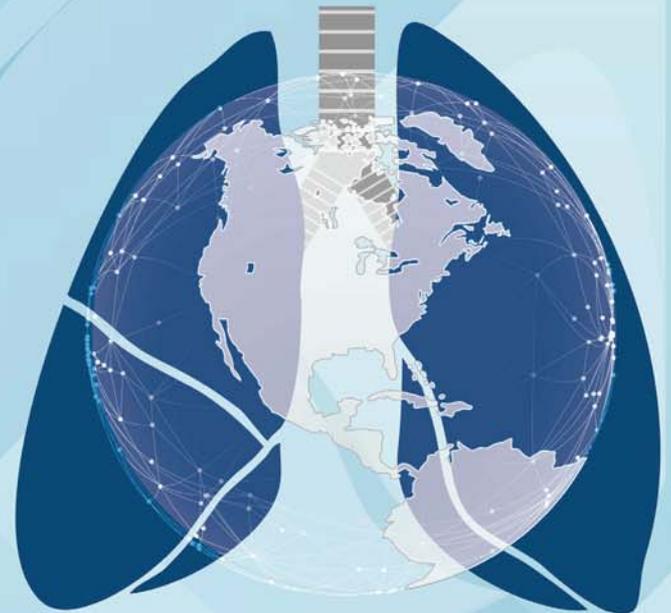
DIRIGIDO A MÉDICAS Y MÉDICOS RESIDENTES  
Y EGRESADOS DE NEUMOLOGÍA ADULTOS

PONENCIAS 8:00 a 15:00 horas

TALLERES 16:00 a 19:00 horas

RECONOCIMIENTOS:  
INER - SMNyCT - ALAT - CNN

Curso Avalado por el Consejo Nacional de Neumología  
[www.consejonacionaldeneumologia.org.mx](http://www.consejonacionaldeneumologia.org.mx)



Becas disponibles para socios  
activos de la SMNyCT



PROFESORES TITULARES:  
Dr. José Luis Sandoval Gutiérrez  
Dr. Jorge Salas Hernández  
Dr. Sergio Monraz Pérez

CUOTA DE  
RECUPERACIÓN  
\$ 3,000.00 MXN  
Clave: SA-394

PROGRAMA E INSCRIPCIÓN  
PRÓXIMAMENTE EN PÁGINA Y REDES  
OFICIALES DEL INER

25 al 27  
enero  
2024

Este programa es público, ajeno a cualquier partido político. Queda prohibido el uso para fines distintos a los establecidos en el programa.



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL  
DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

[f](https://www.facebook.com/gob.mx/salud/iner) [i](https://www.instagram.com/gob.mx/salud/iner) [y](https://www.youtube.com/gob.mx/salud/iner) [gob.mx/salud/iner](https://www.gob.mx/salud/iner)



# 82 CONGRESO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

*Centro de Convenciones William O. Jenkins*

**13 A 17 DE MARZO 2024**

**PUEBLA, PUE. MÉXICO**

✕ btc