



NCT

Neumología y Cirugía de Tórax

Fundada en 1939

LA PROTECCIÓN Y ATENCIÓN DEL PERSONAL DE SALUD, UNA ESTRATEGIA PRIORITARIA Y VALIOSA DURANTE UNA EMERGENCIA SANITARIA



ARTÍCULOS ORIGINALES

- COVID-19 ocupacional en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, durante la pandemia

- Niveles séricos de CD26 y marcadores fenotípicos de fibroblastos en pacientes con estenosis traqueal por intubación

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- ¿Los neutrófilos como células de defensa? Inmunobiología y fisiopatología en las enfermedades infecciosas respiratorias humanas

- Uso de antioxidantes en pacientes con tuberculosis

MUNDO RESPIRATORIO

Comité Institucional de Bioética INER, 20 años





CONVOCATORIA PARA LA PRESENTACIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Bases para la recepción de Trabajos Libres

1. El Trabajo Libre deberá abordar aspectos relacionados con la enfermedad pulmonar o relacionadas en el ámbito de Neumología Adultos, Neumología Pediátrica y Cirugía de Tórax, en cualquiera de las siguientes modalidades:

- Describiendo una investigación original realizada por los autores en el ámbito clínico, epidemiológico y/o básico, esta debe ser inédita, sin publicación previa en medios impresos y/o digitales. Tampoco debe haber sido presentada previamente de manera íntegra en congresos anteriores de la SMNvCT.
- Comentando el caso clínico de uno o más pacientes cuya presentación ofrezca alguna enseñanza difícil de obtener por otras fuentes.

2. El envío de los resúmenes será exclusivamente a través de la página electrónica del Congreso (<https://www.congresoneumologia2025.mx>)

3. La fecha límite para la recepción de los resúmenes de Trabajos Libres será a las 23:59hrs, tiempo del centro de México, del día 12 de diciembre de 2024. Posterior a esta fecha, el Comité se reserva el derecho de abrir un período extraordinario de recepción de Trabajos Libres; sin embargo, este último tendrá costo, mismo que se indicará al inicio de la posible apertura.

4. El Comité Científico, mantendrá comunicación únicamente con el autor responsable del envío del resumen a través de la dirección de correo electrónico que se haya registrado quien será, a su vez, responsable de presentar el trabajo en caso de ser seleccionado.

5. No se aceptarán resúmenes con información notoriamente incompleta, que sobrepase los límites especificados o que no se sean requisitados cada uno de los bloques especificados acorde con la selección de presentación (oral, póster, casos).

6. Los resúmenes deberán ajustarse a las siguientes características:

- Estar escritos en español y con uso de mayúsculas sólo cuando sea apropiado.
- Tener un máximo de 300 palabras, sin contar título, autores e instituciones.
- El título no debe contener abreviaturas. El cuerpo del resumen puede contener abreviaturas, siempre y cuando cada una de ellas esté precedida de su significado la primera vez que aparezca. Ambas restricciones no aplican para abreviaturas ampliamente conocidas a nivel mundial como, por ejemplo, DNA, ATP, FEV₁, FVC, FeNO, etc.
- En el caso de trabajos originales de investigación, el resumen debe estructurarse con los siguientes apartados: a) antecedentes, b) objetivo, c) métodos, d) resultados, e) conclusión. Por otro lado, la presentación de los casos clínicos no tendrá una estructura, sin embargo, debe contener la información clave que permita comprender motivo de la presentación del caso o serie de casos.
- No incluir lista de referencias bibliográficas, aunque podría aceptarse dentro del texto la mención a una o dos publicaciones si los autores consideran que son de crucial importancia para entender el trabajo (considere que esto restaría caracteres).

7. Al momento de someter un Trabajo Libre para su evaluación, los autores estarán de acuerdo en que los resúmenes de los trabajos aceptados serán publicados en la revista de Neumología y Cirugía de Tórax tal como se recibieren, por lo que es responsabilidad de los autores verificar que sus nombres estén correctos y el resumen tenga

una adecuada redacción. En caso de incurrir en errores críticos de redacción, el resumen no será considerado para publicarse.

8. Una vez enviado el resumen no se podrán realizar actualizaciones o correcciones, tampoco se podrán agregar autores, por lo que, es altamente recomendable que el autor responsable de inscribir el Trabajo Libre, verifique y se cerciore que ha incluido la totalidad de autores, asimismo, los datos completos de su trabajo.

9. La aceptación de los trabajos será notificada únicamente al autor por correspondencia (quien realizó la inscripción del Trabajo Libre), quien deberá ser también el responsable de la presentación y el acreedor a cualquiera de los premios que se otorguen. La notificación se realizará a través del correo electrónico que registró en el momento de enviar su trabajo.

a. Al momento de notificar la aceptación del Trabajo Libre, se darán las instrucciones para la elaboración del póster impreso y/o presentación oral.

b. Los pósteres se presentarán el día asignado y serán evaluados por el Comité en el horario estipulado para ello durante el Congreso. Las presentaciones orales y la presentación de pósteres se realizarán de acuerdo con el salón y horario asignado durante el Congreso.

c. En caso de que el autor registrado para presentar el Trabajo Libre no pueda asistir al Congreso, deberá notificar oportunamente al Comité Científico de la SMNvCT, proporcionando el nombre completo del autor encargado de la presentación.

SISTEMA DE ACEPTACIÓN Y EVALUACIÓN

10. El Comité Científico de Trabajos Libres estará integrado por miembros de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax con experiencia en investigación.

11. Para decidir si un trabajo es aceptado, así como la modalidad de presentación, el Comité Científico evaluará los siguientes puntos:

a. Calidad del resumen. Se evaluará si al leer el resumen, el lector capta fácilmente qué motivó la realización del trabajo de investigación o la presentación del caso clínico, cómo se hizo el estudio o el abordaje del paciente, cuáles fueron sus resultados y el por qué ofrecen esas conclusiones.

b. Originalidad. Se evaluará si el trabajo de investigación o el caso clínico, aborda aspectos que son novedosos o escasamente referidos en la literatura científica, aunque el tema general haya sido muy estudiado.

c. Calidad metodológica. Se evaluará si el diseño y las técnicas empleadas en el trabajo de investigación fueron las apropiadas, esto incluye el análisis estadístico formal (cuando sea el caso), para llegar a conclusiones sólidas, o si el caso clínico fue apropiadamente abordado.

d. Trascendencia. Se evaluará si los resultados del trabajo de investigación constituyen un avance en el conocimiento científico, o el caso clínico deja una enseñanza que difícilmente podría haberse adquirido por otras fuentes de información.

12. Los trabajos aceptados para presentación en formato oral deberán presentarse ante el Comité Científico, en una ponencia máxima de **5 minutos** con un número no mayor a 10 diapositivas y habrá un período de **2 minutos** de preguntas dirigidas en relación al trabajo presentado. **Deberá ajustarse al tiempo estipulado para evitar la suspensión de la presentación.**

13. Los trabajos aceptados para presentación en formato póster (a decisión del Comité) será en modalidad de presentación del póster (impreso y presentación de los datos más relevantes en un tiempo de **3 minutos** en forma oral cuya responsabilidad será del autor que inscribió el Trabajo Libre o previa notificación por correo electrónico donde se especifique que será otro autor quien presentará). Del mismo modo deberá ajustarse al tiempo estipulado para evitar la suspensión de la presentación.

14. El Comité Científico seleccionará los mejores Trabajos Libres que participarán en el proceso para ser premiados. La decisión para otorgamiento de premio y/o diploma se llevará a cabo mediante la sumatoria de la puntuación otorgada durante la evaluación inicial al ser aceptado el trabajo, y se complementará durante la presentación en el Congreso.

a. Presentación durante el Congreso. Los puntos a evaluar incluyen: descripción clara del trabajo de investigación o el caso clínico, y que se brinden las respuestas de forma apropiada a las preguntas formuladas por el Comité Científico y el foro durante la evaluación.

15. El reconocimiento a los mejores tres trabajos será entregado al autor responsable del envío del resumen en la clausura del Congreso. Los trabajos que no se presenten no participarán en la selección de mejores trabajos.

16. En caso de incurrir en **NO PRESENTACIÓN** de los trabajos aceptados (independiente de que sea en formato oral o póster) el autor designado de presentar el trabajo que generalmente corresponde al autor que inscribió el Trabajo Libre **será sancionado imposibilitando la inscripción y presentación de trabajos de investigación durante un período de 2 años** dentro de la Sociedad.

17. Las decisiones para la aceptación y forma de presentación de los Trabajos Libres, así como para el otorgamiento del premio, se tomarán por mayoría absoluta (más de 50%) de los votos de los miembros del Comité Científico en sesión conjunta de todos los integrantes.

18. Cuando en la sesión conjunta se discuta sobre un Trabajo Libre en el cual uno de los miembros del Comité Científico sea coautor, éste último no participará en la evaluación de dicho trabajo.

19. Para que un Trabajo Libre en el que uno de los miembros del Comité Científico participe como coautor pueda recibir premio, la decisión deberá ser tomada por unanimidad (100%) del resto de los miembros del Comité Científico.

CONSTANCIAS DE PARTICIPACIÓN

20. Se entregará una constancia única de presentación a cada trabajo expuesto en el Congreso, en la cual se mencionará a todos los autores en el orden en que estos sean ingresados por el autor responsable en el resumen correspondiente.

21. Los trabajos aceptados, pero que no sean presentados durante el Congreso, no se harán acreedores a la constancia y se aplicará lo especificado en el apartado número 15.

CONFIDENCIALIDAD

22. Los datos personales que se registren serán estrictamente confidenciales, para lo cual quedarán bajo el resguardo del Comité Científico, no se darán a conocer a otras instancias y solo se emplearán para asegurar la comunicación oportuna con el autor responsable del resumen.

Neumología y Cirugía de Tórax

www.revistanct.org.mx

Fundada en 1939 como Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio

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
Dirección de Enseñanza, 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
Departamento de Apoyo Técnico en Enseñanza, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

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

Sara 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.

José Luis Sandoval Gutiérrez
Presidente

Catalina Casillas Suárez
Vicepresidente

Jesús Javier Vázquez Cortés
Past President

Uriel Rumbo Nava
Secretario

Luis Albrecht Septién Stute
Tesorero



Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Carmen Margarita Hernández Cárdenas
Titular de la Dirección General

Renata Báez Saldaña
Titular de la Dirección de Enseñanza

Joaquín A. Zúñiga Ramos
Titular de la Dirección de Investigación

Armando Roberto Castorena Maldonado
Titular de la Dirección Médica

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

Imagen de portada: fotomontaje de dos imágenes; la imagen superior es parte del mural

Por el Derecho de Respirar del autor Antonio Esparza Castillo, patrimonio cultural, INER; la segunda retrata el proceso de hisopado para detección de COVID-19 en el personal laboral del INER durante la pandemia. Ambas imágenes pertenecen al acervo fotográfico de la Oficina de Audiovisual, INER.

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL

La protección y atención del personal de salud, una estrategia prioritaria y valiosa durante una emergencia sanitaria.....	145
Jorge Salas-Hernández	

ARTÍCULOS ORIGINALES

COVID-19 ocupacional en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, durante la pandemia	147
Miguel Ángel Salazar-Lezama, Hilda Patiño-Gallegos, Misael Osmar García-Martín, Fernando Manuel Sosa-Gómez, Eduardo Becerril-Vargas, Montserrat Sánchez-Rivera, Luis Enrique Morales-Bartolo, Manuel Estrada-Colín, Nadia León-González, Edgar Alejandro Monroy-Olascoaga, Mariano Miguel-Guerra, María de los Ángeles Martínez-Torres, Aldo Cantero-Morales, Nadia Otilia Díaz-Vázquez, Ana María Vega-Martínez, Víctor Hugo Ahumada-Topete	
Niveles séricos de CD26 y marcadores fenotípicos de fibroblastos en pacientes con estenosis traqueal por intubación	153
Luis Iván Waldo-Hernández, Marco Antonio Iñiguez-García, Claudia Hernández-Jiménez, Néstor Emmanuel Díaz-Martínez, Matilde Baltazares-Lipp, Rogelio Jasso-Victoria, Liliana Denisse Valencia-Sánchez, Andrea Gloria Solares-Espinosa	

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

¿Los neutrófilos como células de defensa? Inmunobiología y fisiopatología en las enfermedades infecciosas respiratorias humanas.....	162
Edwin U Rojas-Valles, Carlos Alberto Magaña-González, María Teresa Herrera-Barrios	
Uso de antioxidantes en pacientes con tuberculosis.....	174
Marcos Emiliano Reyes-Lazcano, Dora Rosete-Olvera, Silvia Guzmán-Beltrán	

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS

Osteomielitis de la articulación esternoclavicular como causa de mediastinitis necrosante descendente	183
Israel Hernández-Ramírez, Fernando Espinoza-Mercado, Miguel Ángel Corona-Perezgrovas, Eric Rivera-Navarrete	
Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura	187
Néstor Emmanuel Cano-Sánchez, María Alejandra Cárcamo-Urizar	

CARTAS AL EDITOR

Uso de corticosteroides inhalados en bronquiectasias.....	190
Eric Andrey Rodríguez-Vega, Ana L Bravo-Gutiérrez	
Respuesta	191
Rafael de Jesús Hernández-Zenteno, José Rogelio Pérez-Padilla	
Síndrome de Swyer-James-MacLeod: un enigma poco común	192
Vitorino Modesto-dos Santos, Lister Arruda Modesto-dos Santos	
Respuesta	193
Servio Tulio Torres-Rodríguez, Karla Marleny Reyes-Zúñiga, Iván Estuardo Chang-Castillo, Danilo Herrera-Cruz	

MUNDO RESPIRATORIO

Comité Institucional de Bioética INER, 20 años	194
José Luis Sandoval-Gutiérrez	

EDITORIAL

- The protection and care of health personnel, a priority and valuable strategy during a health emergency.....** 145
Jorge Salas-Hernández

ORIGINAL RESEARCH

- Occupational COVID-19 at the National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City during the pandemic.....** 147
Miguel Ángel Salazar-Lezama, Hilda Patiño-Gallegos, Misael Osmar García-Martín, Fernando Manuel Sosa-Gómez, Eduardo Becerril-Vargas, Montserrat Sánchez-Rivera, Luis Enrique Morales-Bartolo, Manuel Estrada-Colín, Nadia León-González, Edgar Alejandro Monroy-Olascoaga, Mariano Miguel-Guerra, María de los Ángeles Martínez-Torres, Aldo Cantero-Morales, Nadia Otilia Díaz-Vázquez, Ana María Vega-Martínez, Víctor Hugo Ahumada-Topete
- Serum CD26 levels and fibroblast phenotypic markers in patients with tracheal stenosis secondary to orotracheal intubation.....** 153
Luis Iván Waldo-Hernández, Marco Antonio Iñiguez-García, Claudia Hernández-Jiménez, Néstor Emmanuel Díaz-Martínez, Matilde Baltazares-Lipp, Rogelio Jasso-Victoria, Liliana Denisse Valencia-Sánchez, Andrea Gloria Solares-Espinosa

REVIEW

- Neutrophils as defense cells? Immunobiology and pathophysiology in human respiratory infectious diseases** 162
Edwin U Rojas-Valles, Carlos Alberto Magaña-González, María Teresa Herrera-Barrios
- Use of antioxidants in patients with tuberculosis.....** 174
Marcos Emiliano Reyes-Lazcano, Dora Rosete-Olvera, Silvia Guzmán-Beltrán

CLINICAL CASES OF INTEREST

- Sternoclavicular joint osteomyelitis as a cause of descending necrotizing mediastinitis.....** 183
Israel Hernández-Ramírez, Fernando Espinoza-Mercado, Miguel Ángel Corona-Perezgrovas, Eric Rivera-Navarrete
- Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature** 187
Néstor Emmanuel Cano-Sánchez, María Alejandra Cárcamo-Urizar

LETTERS TO THE EDITOR

- Use of inhaled corticosteroids in bronchiectasis.....** 190
Eric Andrey Rodríguez-Vega, Ana L Bravo-Gutiérrez
- Reply.....** 191
Rafael de Jesús Hernández-Zenteno, José Rogelio Pérez-Padilla
- Swyer-James-MacLeod syndrome: an uncommon conundrum** 192
Vitorino Modesto-dos Santos, Lister Arruda Modesto-dos Santos
- Reply.....** 193
Servio Tulio Torres-Rodríguez, Karla Marleny Reyes-Zúñiga, Iván Estuardo Chang-Castillo, Danilo Herrera-Cruz

RESPIRATORY WORLD

- Institutional Bioethics Committee INER, 20 years** 194
José Luis Sandoval-Gutiérrez



La protección y atención del personal de salud, una estrategia prioritaria y valiosa durante una emergencia sanitaria

The protection and care of health personnel, a priority and valuable strategy during a health emergency

Jorge Salas-Hernández*

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

El año 2020 quedará marcado en la historia de la humanidad como el momento de la mayor emergencia sanitaria nunca antes vivida en la era moderna. Los casos reportados de una grave infección respiratoria aguda desde Wuham, China¹ parecían tan lejanos, pero en pocas semanas y meses el mundo estaba inmerso en la incertidumbre, en la amenaza de la enfermedad, la saturación de los servicios de salud, la carencia de insumos, la muerte y el impacto en otros ámbitos como el educativo, social, económico, laboral y más. Durante los meses de enero y febrero de ese año, las instituciones de salud del país empezamos a prepararnos para la atención de estos casos, momento que llegó a México el 27 de febrero, cuando se diagnosticó el primer caso del país en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER). En las semanas previas, en el INER se llevó a cabo un amplio programa de capacitación en el uso adecuado del equipo de protección personal (EPP) dirigido prioritariamente a quienes se designó como de «primera línea» y después extensivo a todos los niveles de trabajadores, en 100% del personal.

La Coordinación de Salud Ocupacional y Preventiva, un grupo multidisciplinario de médicos y enfermeras, inicialmente fue implementada como una medida para ofrecer atención médica a todo el personal del INER, ya que los servicios médicos de atención primaria del ISSSTE fueron cerrados. El artículo de Salazar LMÁ y colaboradores, «COVID-19-Ocupacional en el Instituto Nacional de

Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, durante la pandemia»,² añade a lo ya reportado³ el detalle del modelo de trabajo diseñado para la atención del personal de salud del INER durante todo el período de la pandemia por SARS-CoV-2 e interesantes resultados fruto del trabajo del grupo. El INER dispuso de la mayor plantilla de salud para la atención de la pandemia, contabilizando 4,772 integrantes, de los cuales casi 60% (2,823) se consideraron personal de primera línea. De tal manera que era esperable que el grupo de Salud Ocupacional atendiera un número importante de enfermos y contactos. Resulta interesante el protocolo de atención completo que fue otorgado a las y los trabajadores enfermos, el cual incluyó la consulta médica para disponer de criterios clínicos, la obtención de muestras para detección de SARS-CoV-2, la realización de tomografía computada de tórax para descartar neumonía, el otorgamiento de facilidades administrativas incluyendo la incapacidad laboral interna, el manejo y seguimiento en casa u hospital hasta su recuperación y reincorporación a las actividades laborales.

Del total de atenciones proporcionadas a lo largo de tres años, 12.3% resultaron casos positivos (4,160), siendo el mayor número debido a la variante Ómicron.⁴ Estos datos concuerdan con muchos otros de diferentes centros hospitalarios. Desafortunadamente, se contabilizó la defunción de tres trabajadores no activos durante la pandemia. Del total de 4,772 personas, ningún trabajador activo durante

Correspondencia:

Dr. Jorge Salas-Hernández

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

Correo electrónico: jsalas@iner.gob.mx

Citar como: Salas-Hernández J. La protección y atención del personal de salud, una estrategia prioritaria y valiosa durante una emergencia sanitaria. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (3):145-146. <https://dx.doi.org/10.35366/116812>

la pandemia falleció, es un hecho de la mayor relevancia sanitaria considerando las casi 5,000 defunciones de personal de salud reportadas en todo el país durante la pandemia. La baja prevalencia de adquisición nosocomial de la infección, sólo 3% de los casos, así como la nula mortalidad en personal activo atendiendo pacientes de COVID-19 son un éxito del Programa de Salud Ocupacional y Preventiva y del trabajo institucional, explicado por la extensa y continua campaña del uso adecuado del EPP, la disponibilidad de estos insumos y la detección oportuna de enfermos que evitó el contacto y convivencia con el resto de sus compañeros de trabajo.

En una pandemia como la que vivimos, es de la mayor relevancia contar en los establecimientos de salud con la suficiente cantidad de personal, en buenas condiciones, capacitado y con vocación de servicio. Indudablemente, el Dr. Salazar y su grupo de trabajo realizaron una gran labor, permanente, de 24 horas los siete días de la semana, en beneficio de los trabajadores como se muestra en el texto.

Muchas son las lecciones aprendidas durante la pandemia de SARS-CoV-2 y que deben formar parte del protocolo de actuación ante posibles nuevos eventos. Sin duda, algunas de estas lecciones son la gestión de insumos; ofrecer capacitación al personal de salud y brindarles atención

médica a través de un programa organizado y permanente que facilite las condiciones de trabajo, la seguridad y la salud física y mental.

REFERENCIAS

1. Wang X, Zhou Q, He Y, Liu L, Ma X, Wei X, *et al.* Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2000544. doi: 10.1183/13993003.00544-2020.
2. Salazar LMÁ, Patiño GH, García MMO, Sosa GFM, Becerril VE, Sánchez RM, *et al.* COVID-19-ocupacional en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, durante la pandemia. *Neumol Cir Torax.* 2023;82(3):147-152. doi:
3. Salazar MA, Chavez-Galan L, Castorena-Maldonado A, Mateo-Alonso M, Diaz-Vazquez N, Vega-Martínez A. Low incidence and mortality by SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in a Health National Center in Mexico: successful establishment of an occupational medicine program. *Front Public Health.* 2021;9:651144. doi: 10.3389/fpubh.2021.651144.
4. Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, Peterson E, Adjei S, Binder AM, *et al.* Trends in disease severity and health care utilization during the early Omicron variant period compared with previous SARS-CoV-2 high transmission periods - United States, December 2020–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):146-152. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e4.



COVID-19 ocupacional en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, durante la pandemia

Occupational COVID-19 at the National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City during the pandemic

Miguel Ángel Salazar-Lezama,* Hilda Patiño-Gallegos,* Misael Osmar García-Martín,*
Fernando Manuel Sosa-Gómez,* Eduardo Becerril-Vargas,* Montserrat Sánchez-Rivera,*
Luis Enrique Morales-Bartolo,* Manuel Estrada-Colín,* Nadia León-González,*
Edgar Alejandro Monroy-Olascoaga,* Mariano Miguel-Guerra,* María de los Ángeles Martínez-Torres,*
Aldo Cantero-Morales,* Nadia Otilia Díaz-Vázquez,* Ana María Vega-Martínez,* Víctor Hugo Ahumada-Topete*

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

RESUMEN. Introducción: la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 enfrentó al personal de salud a un reto como nunca antes. El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, (INER), de México, se convirtió en un centro de atención para pacientes con COVID-19. **Objetivo:** dar a conocer los resultados de un programa de control, en el personal de salud, con base en pruebas frecuentes en toma de muestras nasofaríngeas para determinar la presencia del virus; y así, aislar a los casos positivos y detectar a los asintomáticos. **Material y métodos:** mediante un protocolo de atención definido se tomaron muestras a todo trabajador que acudía a la coordinación. En caso de ser positivo se aislaba en su domicilio por 14 días; en un cuestionario epidemiológico se definió si la adquisición de la enfermedad había sido comunitaria o nosocomial. Posteriormente, cada 14 días se tomaba nueva muestra hasta negativa. El protocolo se modificó en las diferentes olas que se presentaron. **Resultados:** durante el periodo abril 2020-junio 2023, se efectuaron 33,780 pruebas a 4,772 trabajadores del personal de salud; de éstas 4,160 resultaron ser positivas. Los meses de enero y julio de 2022 fueron los meses con más casos (789 y 636, respectivamente). El personal de enfermería fue el mayormente afectado con 1,106 casos positivos. **Conclusiones:** la pandemia afectó de manera importante al personal de salud del instituto. Sin embargo, el aislamiento oportuno y las pruebas frecuentes evitaron muertes en los trabajadores. La gran mayoría fue de origen comunitario, tal como se reporta en la literatura.

Palabras clave: personal de salud, COVID-19, infección por SARS-CoV-2.

ABSTRACT. Introduction: the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus faced Health Care Workers (HCW's) with a challenge like never before. The Ismael Cosío Villegas National Institute of Respiratory Diseases, (INER), of Mexico, became a care center for patients with COVID-19. **Objective:** to publicize the results of a control program, in INER workers, based on frequent tests in oro/nasopharyngeal sampling to determine the presence of the virus, and thus isolate positive cases and detect asymptomatic ones. **Material and methods:** an oro/nasopharyngeal swab was performed for SARS-CoV-2 test by RT-PCR in all de HCWs who attended to Occupational Medicine Service. In case of being positive, he/she isolated him/herself at home for fourteen days. An epidemiological questionnaire was obtained if the acquisition of the disease had been community or nosocomial. A new sample was taken every 14 days until negative. **Results:** 33,780 tests were performed on 4,772 of the HCW's during the period April 2020-June 2023, of these, 4,160 were found to be positive. The months of January and July 2022 were the months with the most cases, (789 and 636, respectively). The nursing staff was the most affected with 1,106 positive cases. **Conclusions:** the application of a care protocol to the HCWs proved to be efficient in protecting with a low infection rate due to the use of PPE, continuous training and frequent control tests to avoid intrahospital transmission with zero mortality.

Keywords: health care workers, SARS-CoV-2 infection, COVID-19.

Correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Salazar-Lezama

Coordinación de Salud Ocupacional y Preventiva, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: miguelsalazar02@gmail.com

Recibido: 31-X-2023. Aceptado: 10-IV-2024.

Citar como: Salazar-Lezama MÁ, Patiño-Gallegos H, García-Martín MO, Sosa-Gómez FM, Becerril-Vargas E, Sánchez-Rivera M et al. COVID-19 ocupacional en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, durante la pandemia. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (3):147-152. <https://dx.doi.org/10.35366/116813>

INTRODUCCIÓN

A 17 años después de 2003 y de la epidemia por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave (SARS, por sus siglas en inglés), un nuevo coronavirus, el virus del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave 2 (SARS-CoV-2) fue aislado en el lavado bronquioalveolar de varios pacientes con neumonía de origen desconocido en Wuhan, China,¹ lo que ocasionó una gran cantidad de infecciones e importante número de muertes, llevando a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar a la enfermedad del coronavirus (COVID-19) como una emergencia de preocupación. Para el 20 de febrero de 2020 ya habían sido reportados un total de 81,109 casos confirmados por laboratorio.² Agregado a lo anterior, se empezaron a reportar casos de transmisión nosocomial entre el personal de salud, algunas graves y con alta mortalidad.^{3,4} Obviamente el personal de salud fue la primera línea de respuesta a la COVID-19, estando en muy alto riesgo de adquirir la enfermedad, exponiendo a los mismos pacientes y a la comunidad.

En este contexto, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), Ciudad de México, ante la inminente llegada del virus, inició los preparativos de conversión hospitalaria para la atención de pacientes afectados por COVID-19 con la capacitación al personal de la adecuada utilización del equipo de protección personal, sobre todo debido a que hubo una contratación importante de personal para enfrentar la contingencia.

Debido a la preocupación por mantener al personal de salud resguardado y protegido de la enfermedad, se creó la Coordinación de Salud Ocupacional y Preventiva; y así, en medida de lo posible, poder controlar la transmisión en el personal de salud, detectar complicaciones tempranas y no desgastar al personal por falta del mismo por aislamientos.

Este reporte es el resultado de la cohorte de pacientes prospectiva de lo ya publicado previamente por nuestro equipo y completa los años 2020-2023.⁵

MATERIAL Y MÉTODOS

En abril de 2020, se inició el programa de control de atención al personal de salud en la consulta externa. La plantilla original de trabajadores fue de un total de 4,772: 2,823 de primera línea (enfermería, médicos, camilleros, intendencia, laboratorio), 1,336 de segunda línea (personal administrativo no en contacto con pacientes) y 613 que correspondían a otro tipo de personal o de «tercera de línea». Estos fueron registrados en una base de datos en Microsoft Excel 16.16.271, se consultó también el expediente clínico electrónico. Fueron utilizados datos descriptivos en el paquete estadístico SPSS statistics versión 25 para calcular mediana e intercuartil de edad de los grupos evaluados.

Protocolo de atención en consulta

Durante la evolución de la pandemia se implementaron tres procesos: el primero fue realizado con base en el protocolo publicado por Bielicki y colaboradores.⁶ en la «primera ola» de casos. Éste consistió en otorgar consulta tanto a sintomáticos como asintomáticos, en el caso de que fueran contactos del compañero enfermo. Se realizó cuestionario epidemiológico (SISVER) y toma de muestra nasofaríngea para SARS-CoV-2. A los sintomáticos se les realizó valoración clínica con base en los síntomas, signos vitales, saturación de oxígeno y tomografía computarizada de tórax. En caso de alarma, se decidía la probable hospitalización; de no ser así, se le enviaba a aislamiento a su domicilio hasta recibir el resultado de la muestra, en caso de ser positivo se le comunicaba por vía telefónica y se realizó un cuestionario para diferenciar entre infección comunitaria o nosocomial. El aislamiento duró 14 días, repitiéndose el proceso hasta prueba negativa para regresarlo(a) a trabajar al día siguiente, dependiendo de sus síntomas. Los contactos eran enviados a su lugar de trabajo a esperar resultado con estricto uso del equipo de protección personal.

El segundo proceso, conforme a la pandemia fue evolucionando, y debido a la vacunación masiva del personal contra SARS-CoV-2, así como a los cambios de las variantes del virus, éste se modificó a siete días, con base en los lineamientos modificados del Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) con gracia de tres más, en caso de síntomas, además que en esta ocasión se realizaba prueba rápida para el control.^{7,8} A finales de junio de 2023, se adoptó en el tercer proceso, la política de cinco días, ya sin prueba de control.

Pruebas de diagnóstico en el laboratorio para SARS-CoV-2

1. Panel viral Luminex

Extracción de RNA. Se extrajo RNA a partir de 200 µL de las muestras de exudado orofaríngeo/nasofaríngeo contenidas en medio de transporte universal, la extracción se hizo de forma automatizada en el equipo BIONEER ExiPrep 96, empleando el kit de extracción ExiPrep 96 Viral DNA/RNA de la marca BIONEER (Ref. K-4614), siguiendo las especificaciones del fabricante.

2. Luminex

La detección de los subtipos de HCoV se realizó mediante el ensayo de xTAG RVP Fast v2. El ensayo Luminex incluye reactivos para detectar 19 tipos y subtipos virales, incluidas cuatro especies de HCoV (HKU1, 229E, OC43 y NL63).

3. RT-PCR

Para el ensayo de amplificación de RNA viral, se empleó el kit de PCR en tiempo real *GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp*, marca *GeneFinder* (Ref. IFMR-45), el cual amplifica el RNA de los genes RdRP, N y E. Para este proceso se siguieron las especificaciones del fabricante, la mezcla de reacción se realizó mezclando 10 μ L del master mix y 5 μ L de la mezcla de sondas, finalmente se adicionará 5 μ L del extracto de ácidos nucleicos por cada muestra, para tener un volumen final de 20 μ L. La RT-qPCR se ejecutará en un termociclador *Quant Studio 5 (Applied Biosystems)* bajo las siguientes condiciones de amplificación: 50 °C/20 minutos, 95 °C/5 minutos, seguido de 45 ciclos de 95 °C/15 segundos y 58 °C/60 segundos.

RESULTADOS

De abril de 2020 al 3 de junio de 2023 se realizaron 33,780 pruebas a 4,772 trabajadores; de éstos, 2,977 fueron mujeres y 1,795 hombres, mediana de edad 36 años (rango intercuartil [RIC] 28.00-45.00). En total, de las 33,780 pruebas realizadas hubo 4,160 casos positivos durante estos años. En los cuatro años la cantidad de casos infectados fue: 2020, 737; 2021, 464; 2022, 2,421 (en este año, a causa de la variante Omicrón del virus, los meses de enero y julio fueron los que mayor número de casos hubo); y 2023, hasta el 30 de junio, 538 casos (*Tabla 1*).

En la *Tabla 2* se separa por líneas de atención al total del personal en ese tiempo, y a los casos de infección entre las mismas, en donde el de primera línea fue el que mayor número de casos hubo; el personal mayormente afectado

fue el de enfermería (de un total de 1,420, hubo 1,106 positivos [77.88%]), seguido por los médicos (de un total de 814, hubo 574 [70.51%]). Lo anterior probablemente a que este personal era el de mayor número.

Mediante los resultados del cuestionario epidemiológico se evaluó si la adquisición de la infección había sido en la comunidad o en el hospital. El resultado fue de 4,023 adquiridos en la comunidad y 137 nosocomiales, para una prevalencia de 3% de casos adquiridos en el hospital. En la *Figura 1* se muestra el índice de positividad en las diferentes olas de la pandemia, en la cuarta, se nota un mayor índice debido a que, por las características de la pandemia, las pruebas sólo eran efectuadas en personal sintomático, ya que al aparecer diferentes virus causaban enfermedad respiratoria.

En un trabajo publicado por nosotros,⁵ reportamos en un período de seis meses una prevalencia de 3.8% en adquisición nosocomial. Del personal de salud hospitalizado hubo 30 casos, de éstos hubo dos fallecimientos, personal en contingencia, con múltiples comorbilidades que fallecieron lamentablemente dentro del instituto y que adquirieron la infección en la comunidad.

DISCUSIÓN

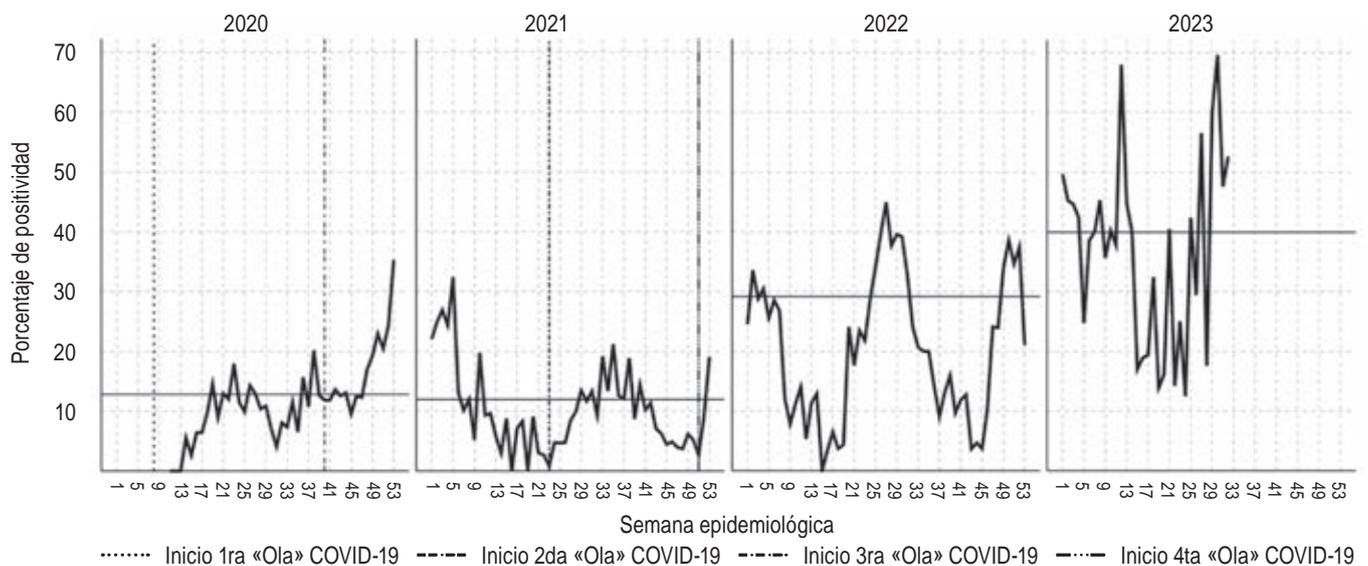
El personal de salud ha experimentado una carga significativa en la lucha contra la infección por SARS-CoV-2. Los primeros reportes indicaron una gran morbilidad y mortalidad entre el personal de salud;^{3,9} pero no hubo resultados contundentes que pudieran separar la infección comunitaria de la nosocomial. Hunter *et al.* concluyeron que las tasas de positividad en el equipo clínico de un

Tabla 1: Desglose por mes y por año de casos positivos.

Mes	2020	2021	2022	2023	Total
Enero		139	789	194	1,122
Febrero		14	176	122	312
Marzo		20	31	135	186
Abril	44	5	9	42	100
Mayo	90	6	41	36	173
Junio	70	8	351	9	438
Julio	64	94	636		794
Agosto	48	84	101		233
Septiembre	95	37	23		155
Octubre	65	11	16		92
Noviembre	102	7	30		139
Diciembre	159	39	218		416
Total	737	464	2,421	538	4,160

Tabla 2: Tabla general de trabajadores divididos en las tres líneas y desglose de casos positivos por sexo y episodios de infección.

Casos abril de 2020-junio de 2023							
Variable	Mujeres			Hombres			Total general de personal
Línea	Primera	Segunda	Tercera	Primera	Segunda	Tercera	
Número	1,801	792	384	1,022	544	229	4,772
Edad en años							
Mediana	32	43	26	32	41	27	36
Rango intercuartil	28.00-40.00	32.00-52.00	24.00-29.00	28.00-39.50	32.00-53.00	24.00-37.00	28.00-45.00
Total de atenciones otorgadas 33,780							
Casos positivos	2,659			1,501			4,160
Casos por número de episodios de infección							
1 vez positivo	1,690			941			2,631
Primera línea	1,150			613			1,763
Segunda línea	382			237			619
Tercera línea	158			91			249
2 veces positivo	881			501			1,382
Primera línea	655			358			1,013
Segunda línea	215			130			345
Tercera línea	11			13			24
3 veces positivo	88			59			147
Primera línea	70			44			114
Segunda línea	17			13			30
Tercera línea	1			2			3
Total general	2,659			1,501			4,160

**Figura 1:** Porcentaje de positividad según la semana epidemiológica, cada columna corresponde a un año diferente. La línea de color gris del eje de las X corresponde a la mediana del porcentaje de positividad anual (2020: 12.82%; 2021: 11.96%; 2022: 29.17%; 2023: 39.93%).

hospital en Inglaterra no fueron consistentes con infección nosocomial¹⁰ y que ya había sido reportado anteriormente en China.¹¹ En nuestro personal de salud reportamos una prevalencia de infección nosocomial al inicio de la pandemia de 3.8%,⁵ y al 30 de junio de 2023 ésta disminuyó a 0.7%. La utilización del equipo de protección personal, la utilización de adecuados cubrebocas de alta eficiencia y el entrenamiento en el control de infecciones ha sido de gran ayuda, con lo que en buena medida disminuyó el riesgo de transmisión nosocomial.^{12,13}

En este contexto, la Coordinación de Salud Ocupacional implementó un protocolo para efectuar pruebas de diagnóstico frecuentes y control posterior a los sintomáticos y contactos de éstos y así poder evitar tasas de contagios elevadas y disminución de personal por múltiples aislamientos. Oster *et al.* reportaron en Israel una baja tasa de positividad dentro del personal de salud, siendo mayormente afectados el personal de enfermería y el médico,¹⁴ este abordaje de realizar pruebas en contactos asintomáticos en forma temprana permitió detectar casos sin síntomas o ligeramente sintomáticos, lo que dio lugar a aislamiento temprano y evitar brotes en los servicios.

De las 33,780 pruebas efectuadas a 4,772 trabajadores en activo, 4,160 fueron positivas, lo que significó 12.31% de todas las pruebas efectuadas. El personal con mayor número de positivos fue el de primera línea (1,106 de enfermería), lo cual ha sido reportado en otros estudios,¹⁵⁻¹⁷ sin embargo, lo anterior puede deberse a que era el que mayor número de integrantes tenía. Afortunadamente, los casos se presentaron con sintomatología de leve a moderada, debido -probablemente- a que se trataba de personal de salud joven y la gran mayoría sin comorbilidades.

Al realizar un cuestionario epidemiológico proactivo aplicado nos dio como resultado que, las infecciones en su mayoría eran adquiridas en la comunidad. El mayor número de casos se dieron en enero y julio de 2022, debido a la aparición de la variante ómicron del virus SARS-CoV-2, la cual se presentó en diciembre de 2021 y que causó altos niveles de casos a partir de esa fecha, teniendo sus picos más altos en la comunidad en esos meses. Lo anterior fue reportado por el CDC de los Estados Unidos.¹⁸

En total sólo hubo 30 trabajadores hospitalizados, tres de ellos con múltiples comorbilidades, fallecieron al inicio de la pandemia. Los tres adquirieron la infección en la comunidad y llegaron al hospital en forma muy grave.

CONCLUSIONES

Los resultados de este proyecto, proteger la salud y el bienestar del personal de salud fueron exitosos; cabe resaltar que el número de infecciones fue bajo, siendo la gran mayoría producto de transmisión comunitaria. Se demostró que el equipo de protección personal, la capacitación y la

realización de pruebas constantemente fueron efectivos en proteger a los trabajadores dentro del hospital.

Agradecimientos

Los autores agradecemos la invaluable cooperación de la Dra. Maribel Mateo Alonso, jefa de la Consulta Externa y a todo el personal médico, de enfermería y paramédico que participaron desde el inicio de la pandemia en la atención de los trabajadores.

A la Dra. Silvia Pérez Pulido.

A la maestra Viridiana López Rodríguez.

Però, sobre todo al personal del Instituto por su labor durante la pandemia.

REFERENCIAS

1. Wang X, Zhou Q, He Y, Liu L, Ma X, Wei X, *et al.* Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2000544. doi: 10.1183/13993003.00544-2020.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report-37. February 25, 2020. Accessed February 26, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200226-sitrep-37-covid-19.pdf?sfvrsn=6126c0a4_2
3. Lotta G, Wenham C, Nunes, J, Pimenta DN. Community health workers reveal COVID-19 disaster in Brazil. *Lancet.* 2020;396(10248):365-366. doi:10.1016/S0140-6736(20)31521-X.
4. Ñamendys-Silva SA. Health care workers on the frontlines of COVID-19 in Mexico. *Heart Lung.* 2020;49(6):795. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.09.005.
5. Salazar MA, Chavez-Galan L, Castorena-Maldonado A, Mateo-Alonso M, Diaz-Vazquez N, Vega-Martínez A, *et al.* Low incidence and mortality by SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in a Health National Center in Mexico: Successful Establishment of an Occupational Medicine Program. *Front Public Health.* 2021;9:651144. doi: 10.3389/fpubh.2021.651144.
6. Bielicki J, Duval X, Gobat N, Goossens H, Koopmans M, Tacconelli E, *et al.* Monitoring approaches for health-care workers during the COVID-19 pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):e261-e267. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30458-8.
7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html#previous> Updated Sept. 23, 2022.
8. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations> Updated May 8, 2023.
9. Antonio-Villa NE, Bello-Chavolla OY, Vargas-Vázquez A, Fermín-Martínez CA, Márquez-Salinas A, Pisanty-Alatorre J, *et al.* Assessing the burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among healthcare workers in Mexico City: a data-driven call to action. *Clin Infect Dis.* 2021;73(1):e191-e198. doi: 10.1093/cid/ciaa1487.
10. Hunter E, Price DA, Murphy E, van der Loeff IS, Baker KF, Lendrem D, *et al.* First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet.* 2020;395(10234):e77-e78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30970-3.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for

- Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
12. Wang X, Ferro E, Zhou G, Hashimoto D, Bhatt DL. Association Between Universal Masking in a Health Care System and SARS-CoV-2 Positivity Among Health Care Workers. JAMA. 2020;324(7):703-704. doi: 10.1001/jama.2020.12897.
 13. Tabah A, Ramanamb M, Laupland KB, Buetti N, Cortegiani A, Mellinghoff J, et al. Personal protective equipment and intensive care unit health care worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey. J Crit Care. 2020;59:70-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.06.005.
 14. Oster Y, Wolf DG, Olshtain-Pops K, Rotstein Z, Schwartz C, Benenson S. Proactive screening approach for SARS-CoV-2 among healthcare workers. Clin Microbiol Infect. 2021;27:155-156. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.009.
 15. Lai X, Wang M, Qin Ch, Tan L, Ran L, Chen D, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) infection among health care workers and implications for prevention measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China. JAMA Netw Open. 2020;3(5):e209666. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9666.
 16. Kluytmans-van den Bergh M, Buiting AGM, Pas SD, Bentvelsen RG; van den Bijllaardt W, van Oudheusden AJG, et al. Prevalence and clinical presentation of health care workers with symptoms of coronavirus disease 2019 in 2 Dutch Hospitals during an early phase of the pandemic. JAMA Netw Open. 2020;3(5):e209673. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9673.
 17. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care workers: A living systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes. Am J Epidemiol. 2021;190(1):161-175. doi: 10.1093/aje/kwaa191.
 18. Danielle Luliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, Peterson E, Adjei S, Binder, AS, et al. Trends in disease severity and health care utilization during the early Omicron variant period compared with previous SARS-CoV-2 high transmission periods - United States, December 2020-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(4):146-152.

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



Niveles séricos de CD26 y marcadores fenotípicos de fibroblastos en pacientes con estenosis traqueal por intubación

Serum CD26 levels and fibroblast phenotypic markers in patients with tracheal stenosis secondary to orotracheal intubation

Luis Iván Waldo-Hernández,* Marco Antonio Iñiguez-García,* Claudia Hernández-Jiménez,* Néstor Emmanuel Díaz-Martínez,[‡] Matilde Baltazares-Lipp,* Rogelio Jasso-Victoria,* Liliana Denisse Valencia-Sánchez,[§] Andrea Gloria Solares-Espinosa*

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

[‡]Laboratorio de Reprogramación Celular y Bioingeniería de Tejidos del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco; [§]Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto», San Luis Potosí, México.

RESUMEN. Introducción: la estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal es la causa más común de estenosis traqueal benigna. Es el resultado de una respuesta desregulada de cicatrización, proceso en el cual la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4 o CD26) se ha propuesto como una de las moléculas con posible papel regulador. El trabajo tiene por objetivo evaluar la relación entre los niveles séricos y la expresión tisular de CD26 con la estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal y sus complicaciones, así como describir la expresión de miofibroblastos mediante inmunofluorescencia. **Material y métodos:** se realizó un estudio de casos y controles; se midieron niveles séricos y tisulares de CD26. Se compararon las características de los casos (pacientes con estenosis traqueal) versus controles (sanos), así como asociaciones entre DPP-4 sérica y las variables quirúrgicas (sangrado, complicaciones, tipo de anastomosis, etcétera); posteriormente, se realizó un modelo de regresión logística para evaluar la asociación de DPP-4-S y la presencia de estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal. Además, de manera cualitativa, se evaluó la expresión de DPP-4 y miofibroblastos en tejido traqueal. **Resultados:** se analizaron 22 casos y 22 controles. En el análisis de los casos no se encontraron diferencias entre niveles de DPP-4-S prequirúrgicos y tres meses posquirúrgicos. En el análisis de regresión logística los niveles de DPP-4-S no mostraron una adecuada sensibilidad y especificidad para discriminar estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal; la expresión de miofibroblastos en el tejido traqueal analizado por inmunofluorescencia reveló un aumento en la expresión de éstos. **Conclusiones:** bajo las condiciones de realización de este estudio, los niveles de DPP-4-S no discriminaron adecuadamente los casos de estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal,

ABSTRACT. Introduction: orotracheal intubation stenosis (OTIS) is the most common cause of benign tracheal stenosis. It is the result of a deregulated healing response, a process in which dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4 or CD26) has been proposed as one of the molecules with a possible regulatory role. This work aims to evaluate the relationship between serum levels and tissue expression of CD26 with OTIS and its complications, as well as to describe the expression of myofibroblasts by immunofluorescence. **Material and methods:** a case-control study was carried out; serum and tissue CD26 levels were measured. The characteristics of the cases (patients with tracheal stenosis) versus controls (healthy) were compared, as well as associations between serum DPP-4 and surgical variables (bleeding, complications, type of anastomosis, etc.); subsequently, a logistic regression model was performed to evaluate the association of DPP-4-S and the presence of OTIS. The expression of DPP-4 and myofibroblasts in tracheal tissue was also qualitatively evaluated. **Results:** 22 cases and 22 controls were analyzed. In the analysis of the cases, no differences were found between pre-surgical and three months post-surgical DPP-4-S levels. In the logistic regression analysis, DPP-4-S levels did not show adequate sensitivity and specificity to discriminate OTIS; the expression of myofibroblasts in the tracheal tissue analyzed by immunofluorescence revealed an increase in their expression. **Conclusions:** under the conditions of this study, DPP-4-S levels did not adequately discriminate cases of OTIS, although its expression was found to increase in tracheal tissue, and it cannot be ruled out that it may serve as a therapeutic target in the early stages of tracheal stenosis secondary to orotracheal intubation or before its formation.

Correspondencia:

Dr. Luis Iván Waldo-Hernández

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

Correo electrónico: ivanwaldo2303@hotmail.com; dr.luiswaldo@gmail.com

Recibido: 16-X-2023; aceptado: 03-III-2024.

Citar como: Waldo-Hernández LI, Iñiguez-García MA, Hernández-Jiménez C, Díaz-Martínez NE, Baltazares-Lipp M, Jasso-Victoria R et al. Niveles séricos de CD26 y marcadores fenotípicos de fibroblastos en pacientes con estenosis traqueal por intubación. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (3):153-161. <https://dx.doi.org/10.35366/116814>

aunque su expresión se encontró incrementada en tejido traqueal; y no se descarta que pueda fungir como blanco terapéutico en etapas tempranas de la estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal o previo a su formación.

Palabras clave: estenosis traqueal, CD26, traqueoplastia, DPP-4, miofibroblastos.

Abreviaturas:

DPP-4 o CD26 = dipeptidil peptidasa-4.

DPP-4-S = dipeptidil peptidasa-4 sérica.

ETSIO = estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal.

FAP = proteína de activación de fibroblastos.

INTRODUCCIÓN

La estenosis provocada por intubación prolongada es la causa más común de estenosis traqueal benigna. Su incidencia se ha reportado entre 0.3-11% y hasta 20% de las personas sometidas a intubación traqueal en algunos estudios.^{1,2} El síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la pandemia asociada de COVID-19 han provocado un aumento de pacientes críticos que requieren ventilación mecánica prolongada,³ con lo que se espera un incremento en la frecuencia de patologías traqueales, incluida la estenosis traqueal, en los próximos años.⁴

El tratamiento quirúrgico es el de primera elección y aunque suele ser exitoso en la mayoría de los casos, la recidiva de la enfermedad sigue siendo un obstáculo importante, lo que ha motivado gran parte de la investigación sobre la patogénesis de la estenosis traqueal. En este sentido, varios estudios han demostrado el papel de las vías de señalización de la inflamación y de procesos infecciosos en el desarrollo de la estenosis laringotraqueal.⁵ Así, se ha visto en fibroblastos murinos y fibroblastos dérmicos humanos que la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4 o CD26) soluble activa la señalización de NF- κ B y SMAD a través de PAR2, lo que conduce a la activación de fibroblastos dérmicos, por lo que se ha sugerido que niveles elevados de DPP-4 soluble circulante podrían fungir como uno de los mediadores que inducen fibrosis en pacientes.

En la actualidad no existe una clasificación universalmente validada que incluya una recomendación terapéutica específica y un pronóstico asociado, sin embargo, se ha propuesto una clasificación integrativa de la vía aérea principal que considere la causa de la estenosis, magnitud de la obstrucción, afectación de la mucosa y pared, el número de lesiones estenóticas, la presencia de fístulas, entre otras características.⁶ El presente trabajo se centra en la estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal, que es la causa más frecuente y responsable de 48 a 55% de los casos.⁷ A menudo se considera que la duración de la intubación es el factor de riesgo más importante para el desarrollo

Keywords: tracheal stenosis, CD26, tracheoplasty, DPP-4, myofibroblasts.

de la estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal (ETSIO), tanto en adultos como en niños;⁴ aunque también se ha documentado que la estenosis traqueal es común incluso en pacientes intubados por períodos cortos de tiempo.⁸ Actualmente se cree que una cicatrización aberrante conlleva la aparición de ETSIO. El proceso funcional normal de cicatrización de heridas pasa por cuatro fases programadas: hemostasia, inflamación, proliferación y epitelización o remodelación. Estas fases están sincronizadas, controladas temporalmente, e implican una compleja interacción entre diferentes tipos celulares, citocinas, mediadores y la vasculatura. Las fases 1-3 suelen durar hasta tres semanas, mientras que la fase de remodelación dura de semanas a años.⁹

Se han descrito múltiples mecanismos involucrados en la formación de la ETSIO, entre los cuales se han descrito: la superfamilia TGF- β , el trauma a la mucosa, isquemia, estrés biomecánico, translocación bacteriana y fibrosis.¹⁰ Particularmente nos centramos en el papel de los miofibroblastos y de la DPP-4. La evidencia actual demuestra que los fibroblastos experimentan un cambio hacia el fenotipo miofibroblástico en respuesta a la hipoxia que sufren los fibroblastos en la ETSIO. Esto apoya el papel de la hipoxia en la patogénesis inicial del ETSIO, que conduce a una transdiferenciación de los fibroblastos residentes en miofibroblastos contráctiles y profibróticos.¹¹

La importancia de la familia génica del CD26 en la regulación de vías bioquímicas críticas sigue haciéndose evidente. Los dos miembros más estudiados de la familia, CD26 y la proteína de activación de fibroblastos (FAP), se han investigado tanto como dianas terapéuticas de enfermedades como biomarcadores diagnósticos. Su interés como posibles biomarcadores se ha visto impulsado principalmente por la observación de perfiles de expresión alterados en enfermedades inflamatorias y cáncer. Además, la estabilidad y persistencia de estas proteínas solubles en el suero las convierten en una atractiva propuesta como marcadores serológicos.¹² Se ha observado que el inhibidor de DPP-4 linagliptina anula la expresión de proteínas fibróticas (como la elastina y α -SMA), y previene la activación de vías de señalización de factores de transcripción inducida por DPP-4.¹³

El manejo actual de los pacientes con estenosis traqueal es quirúrgico (resección traqueal con anastomosis),¹⁴ siempre que las condiciones clínicas y anatómicas del paciente

lo permitan. En caso contrario, existen otras alternativas como la resección con láser o dilatación endoscópica, colocación de *stents*, injertos de interposición, férulas de Montgomery y, como última opción, la traqueostomía.^{7,15} Se han empleado múltiples intervenciones médicas con el objetivo de intervenir en el proceso inflamatorio inherente a la estenosis traqueal, con el fin de disminuir el índice de reestenosis y con ello ofrecer las mejores alternativas al paciente, éstas van desde el uso de antiinflamatorios no esteroideos y esteroides, mitomicina C, antibióticos, agonistas del receptor PPAR (como lanifibranor), entre otras terapias que se encuentran en investigación.^{7,16,17} Por lo que un mejor entendimiento de los mecanismos que subyacen el proceso inflamatorio y de cicatrización en pacientes con ETSIO es un campo relevante, por su potencial de permitir el desarrollo de terapias antiinflamatorias dirigidas. La CD26 es prometedora en distintos órganos y en varias formas de fibrosis aguda y crónica.¹⁸ Se ha visto que la inhibición de la actividad enzimática con diprotina A produce una disminución de la cicatrización, lo que convierte a DPP-4 en una molécula atractiva como potencial blanco terapéutico o biomarcador en la ETSIO.¹⁹

Este trabajo de investigación tiene por objetivo evaluar la relación entre los niveles séricos y la expresión tisular de CD26 con la ETSIO y sus complicaciones, así como describir la expresión de miofibroblastos mediante inmunofluorescencia, siendo el presente proyecto el primero en la literatura en buscar demostrar ambas relaciones. Así, la presente investigación busca abonar en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la ETSIO.

Tabla 1: Variables quirúrgicas de pacientes posoperados por estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal. N = 22.

Variables cualitativas	n (%)
Traqueostomía	
Sí	6 (27)
No	16 (73)
Tipo de anastomosis	
C-T	6 (27)
T-T	16 (73)
Presentó complicaciones	
Sí	2 (9)
No	20 (91)
Variables cuantitativas	Mediana [p25-p75]
Días de intubación	14.5 [9-18]
Número de dilataciones previas	1 [1-2]
Número de anillos traqueales resecaados	4 [3-5]
Sangrado, (mL)	100 [70-120]
Tiempo quirúrgico, (min)	190 [160-210]

C-T = anastomosis crico-traqueal. T-T = anastomosis traqueo-traqueal.

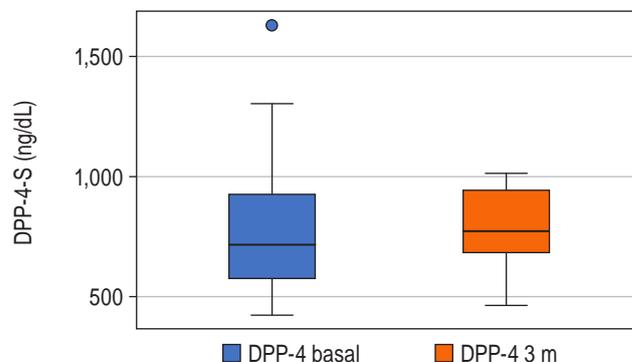


Figura 1: Niveles séricos de dipeptidil peptidasa-4 pre y posquirúrgicos en los casos (pacientes con estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles 1:1. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de ETSIO posoperados de traqueoplastia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER). Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se recabó información de 22 casos y 22 controles. El período de reclutamiento fue de noviembre de 2021 a marzo de 2023.

Los criterios de inclusión para los casos fueron: pacientes con diagnóstico de ETSIO, mayores de 18 años, candidatos a traqueoplastia que contaban con consentimiento informado firmado y PCR para SARS-CoV-2 negativa al ingreso. Para los controles: médicos residentes del INER o personas que acuden al Área del Banco de Sangre a donar componentes sanguíneos, mayores de 18 años y que firmaron el consentimiento informado. Los criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de enfermedad renal, autoinmune, hepática o cáncer en los cinco años previos a su procedimiento quirúrgico, ingesta de antibióticos, esteroides o antiinflamatorios hasta siete días antes del procedimiento quirúrgico o uso de inhibidores de DPP-4. Los criterios de eliminación: pérdida en el seguimiento, alteración en los marcadores inflamatorios iniciales (PCR > 2 mg/dL, procalcitonina > 1 ng/mL) o solicitud del paciente de retiro de la investigación.

Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio clínico: biometría hemática completa, química sanguínea, perfil lipídico, hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva y procalcitonina, así como medición basal de CD26 sérica en el día de ingreso hospitalario. En el procedimiento quirúrgico se tomó parte representativa de la pieza quirúrgica resecaada (anillos traqueales estenóticos) para la determinación cualitativa de la tinción de CD26 membranar y la determinación de la expresión de miofibroblastos mediante inmunofluorescencia (FAP, SMA, vimentina y alfa actina de músculo liso). Se dio seguimiento a las complicaciones en

los primeros tres meses y determinación de CD26 sérica de control entre las ocho y 12 semanas posteriores al procedimiento quirúrgico.

El suero de pacientes fue obtenido en tubo sin anticoagulante, centrifugados a 1,800 rpm durante 15 minutos a 4 °C (Eppendorf 5810R); posteriormente, fueron almacenados en tubos de polipropileno a -20 °C. La cuantificación de los niveles plasmáticos de CD26 se realizó mediante *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) MyBioSource 96-well MBS2882455 (San Diego; California, United States).

Para el protocolo de inmunofluorescencia el tejido se crioprotegió con Tissue-Tek y se almacenó a -80 °C. Se realizaron secciones de 8 µm de espesor en el criostato, se fijaron con paraformaldehído al 4% y se lavaron dos veces con PBS. Se lavaron las secciones con suero bloqueador al 1% en PBS-T (PBS con Triton X-100 al 0.4%). Se bloqueó la unión no específica incubando las secciones de tejido con suero al 5% en PBS-T durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Se agregó el anticuerpo primario diluido en PBS-T de suero animal al 1% (CD26 *Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody* [JM11-42], 100 µL. Invitrogen; *anti-vimentin antibody* [RV202] - *Cytoskeleton Marker*, 100 µg. Abcam; *anti-alpha smooth muscle actin antibody* [1A4], 100 µg y Abcam FAPA Polyclonal Antibody, 100 µL. *Bioss antibodies*). Se usó la dilución recomendada del anticuerpo especificada en la ficha de datos.

Se lavaron las secciones con suero PBS-T al 1%, y se agregó anticuerpo secundario diluido en suero PBS-T al 1% (Goat anti-Rabbit IgG [H+L] *Cross-Adsorbed Secondary Antibody*, Alexa Fluor™ 555, 1 mg. Invitrogen y Goat anti-Mouse IgG [H+L] *Cross-Adsorbed Secondary Antibody*, Alexa Fluor™ 488, 1 mg invitrogen), se incubó a temperatura ambiente durante una a dos horas, con la dilución recomendada del anticuerpo especificado en la hoja de datos. Después de la aplicación de todos los anticuerpos primarios se aplicó tinte de unión al ADN DAPI y se realizó

Tabla 2: Diferencia de medianas de los valores dipeptidil peptidasa-4 sérica en variables quirúrgicas categóricas.

DPP-4-S (ng/dL)	Mediana [p25-p75]	p
Complicaciones		0.6478
Sí	791 [558-1,023]	
No	708 [528-908]	
Traqueostomía		0.1845
Sí	569 [509-722]	
No	752 [537-980]	
Tipo de anastomosis		0.507
C-T	822 [538-937]	
T-T	663 [528-841]	

C-T = anastomosis crico-traqueal. T-T = anastomosis traqueo-traqueal.

Tabla 3: Correlación valores dipeptidil peptidasa-4 sérica y variables quirúrgicas cuantitativas.

Variable	Coefficiente de correlación	p
Días de intubación	-0.2154	0.3358
Días con traqueostomía	-0.3201	0.1464
Número de dilataciones	-0.0799	0.7236
Número de anillos resecados	-0.1595	0.4784
Sangrado	0.4893	0.0208
Tiempo quirúrgico	-0.061	0.7874

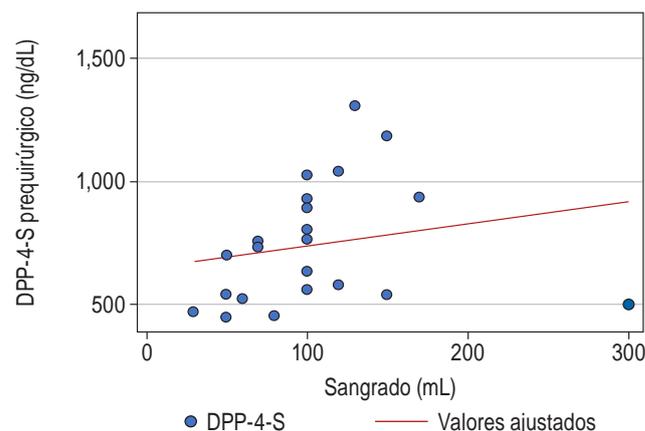


Figura 2: Niveles de dipeptidil peptidasa-4 sérica y sangrado transoperatorio.

el control en cultivo de fibroblastos. La evaluación se realizó con un microscopio ZEISS Axio Vert A1.

Se incluyeron igualmente controles sanos mayores de 18 años que firmaron consentimiento informado, se tomó muestra sanguínea para medición sérica de CD26, así como laboratorios complementarios para su estudio (biometría hemática, química sanguínea, PCR, procalcitonina, perfil lipídico y hemoglobina glucosilada).

Todos los datos fueron recabados en una hoja de cálculo de Excel. La información recolectada se analizó con el programa Stata® versión 14 para Mac. Se realizó el cálculo de frecuencias y porcentajes simples para las variables cualitativas y se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas. Se eligió el tipo de gráfico de acuerdo con la naturaleza de las variables según fueran cuantitativas o cualitativas.

Análisis estadístico: se analizaron diferencias en los niveles de DPP-4 de acuerdo con las diferentes variables quirúrgicas (tiempo quirúrgico, tipo de anastomosis, sangrado, complicaciones, tipo de sutura). Se realizó una descripción de las características de los controles y finalmente se realizó la comparación de las características entre los

Tabla 4: Variables cualitativas de los controles divididos por subgrupo. N = 22.

Variable (categoría)	Residentes (N = 11) n (%)	No residentes (N = 11) n (%)	p
Género			0.99
Mujer	2 (18)	1 (9)	
Hombre	9 (82)	10 (91)	
Edad			0.99
≤ 33	7 (64)	6 (55)	
> 33	4 (36)	5 (45)	
Peso, (IMC)			0.562
Normal	5 (46)	3 (27)	
Sobrepeso	4 (36)	3 (27)	
Obesidad	2 (18)	5 (46)	
Comorbilidades*			0.476
Sí	2 (18)	0 (0)	
No	9 (82)	11 (100)	
Tabaquismo			0.99
Sí	1 (9)	0 (0)	
No	10 (91)	11 (100)	
Toma alcohol			0.04
Sí	7 (64)	2 (18)	
No	4 (36)	9 (82)	
Antecedente de COVID-19			0.002
Sí	10 (91)	2 (18)	
No	1 (9)	9 (82)	

IMC = índice de masa corporal. COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019.

* Incluyen: diabetes, hipertensión arterial sistémica, toxicomanías, enfermedad tiroidea, epilepsia y asma.

casos y los controles con la prueba exacta de Fisher para el caso de variables cualitativas y con las pruebas U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis (según el número de categorías de la variable) para variables cuantitativas. Asimismo, se realizó la prueba de rango de signos de Wilcoxon para datos pareados, y se evaluó si los cambios en los niveles de DPP-4-S pre y posquirúrgicos fueron estadísticamente significativos. Adicionalmente, se realizó un modelo de regresión logística para evaluar si DPP-4-S podría ser un predictor de estenosis traqueal y se realizó un análisis de sensibilidad y especificidad de la prueba.

El estudio se aprobó por el Comité de Ética e Investigación del INER, con el número de aprobación C 14-22. Se solicitó a los pacientes y controles sanos la firma de la carta de consentimiento informado. El estudio se apegó a las normas de la Ley General de Salud para Investigación y a la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 22 casos y 22 controles en el estudio. En la *Tabla 1* se observan las características del procedimiento quirúrgico en los pacientes con tratamiento quirúrgico de la ETSIO. A cerca de 73% de los pacientes se les realizó anastomosis traqueo-traqueal y la mayoría no tuvieron complicaciones. Como parte del análisis detallado de los casos se evaluaron diferencias en los niveles de DPP-4-S pre y posquirúrgicos (*Figura 1*); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.9738$). Finalmente, se evaluó si una o más características quirúrgicas se relacionaban con los niveles

Tabla 5: Variables cuantitativas de los controles divididos por subgrupo. N = 22.

Variable	Residentes (N = 11) mediana [p25-p75]	No residentes (N = 11) mediana [p25-p75]	p
DPP-4-S (ng/dL)	677 [577-700]	927 [771-1,179]	0.3981
Leucocitos (cels/ μ L)	6.4 [4.9-7.3]	6.8 [5.8-8.3]	0.0956
Linfocitos (cels/ μ L)	2.2 [1.6-2.8]	2.4 [1.9-2.7]	0.8233
PMN (cels/ μ L)	2.8 [2.3-4.4]	3.1 [3.7-4.5]	0.0527
Glucosa (mg/dL)	93 [90-96]	81 [78-84]	0.1805
HbA1c (%)	5.3 [5.2-5.5]	5.5 [5.3-5.7]	0.9159
Colesterol total (mg/dL)	183 [143-215]	161 [152-200]	0.4455
Triglicéridos (mg/dL)	107 [86-144]	167 [76-211]	0.05
Índice aterogénico	3.7 [2.5-4.2]	3.5 [2.9-4.9]	0.2358
PCR (mg/L)	0.11 [0.04-0.2]	0.17 [0.1-0.2]	0.0001
Procalcitonina (ng/mL)	0.02 [0.01-0.03]	0.02 [0.01-0.02]	0.344

DPP-4-S = dipeptidil peptidasa-4 sérica. PMN = polimorfonucleares. PCR = proteína C reactiva.

Tabla 6: Variables cuantitativas de casos versus controles. N = 22.

Variabes	Casos mediana [p25-p75]	Controles mediana [p25-p75]	p
DPP-4-S	708 [536-922]	503 [10-679]	0.3981
Leucocitos	6.9 [6.3-8.5]	6.5 [5.4-7.3]	0.0956
PMN	4.3 [3.7-5.1]	3.6 [2.7-4.4]	0.0527
Glucosa	93 [82-104]	87 [81-96]	0.1805
HbA1c	5.4 [5.2-5.8]	5.4 [5.2-5.6]	0.9159
Colesterol total	166 [138-190]	170 [146-200]	0.4455
Triglicéridos	187 [124-212]	121 [78-181]	0.05
Índice aterogénico	4.2 [3.1-5]	3.7 [2.7-4.6]	0.2358
PCR	0.35 [0.3-0.4]	0.115 [0.1-0.2]	0.0001
Procalcitonina	0.02 [0.01-0.03]	0.02 [0.01-0.02]	0.344

DPP-4-S = dipeptidil peptidasa-4 sérica. PMN = polimorfonucleares. PCR = proteína C reactiva.

de DPP-4. Esto se realizó tanto en variables categóricas (Tabla 2) como continuas (Tabla 3). La única variable que mostró correlación con los niveles séricos de DPP-4 fue el sangrado transoperatorio (Figura 2).

Dada las diferencias en el reclutamiento, en la primera parte de este trabajo de investigación,¹⁹ en la cual médicos residentes del INER fueron reclutados como controles (se reclutaron a partir de donadores del Banco de Sangre del INER), se realizó un subanálisis de los controles, comparando a residentes y no residentes en búsqueda de diferencias estadísticas que pudieran apuntar a un sesgo de selección y de información en los controles. Al analizar la variable dependiente principal, se encontraron diferencias no significativas en los niveles de DPP-4-S entre residentes y no residentes. En las Tablas 4 y 5 se muestra la comparación de las variables categóricas.

En el análisis estadístico de casos versus controles se observa una mayor frecuencia de comorbilidades entre los pacientes posoperados por ETSIO, los cuales también mostraron niveles estadísticamente mayores de triglicéridos y proteína C reactiva (Tabla 6), con lo cual corroboramos la ausencia de procesos inflamatorios activos en los controles. Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticas en los niveles séricos de DPP-4 entre los grupos (Figura 3).

Se realizó un modelo univariado de regresión logística para evaluar si DPP-4-S podría ser un predictor de estenosis traqueal, donde se observa un OR muy cercano a 1, y una pseudo R2 de apenas 1.4%, lo que implica que prácticamente no hay diferencia en los niveles de DPP-4-S entre casos y controles, y que la probable contribución de DPP-4-S como predictor de estenosis es menor a 2%.

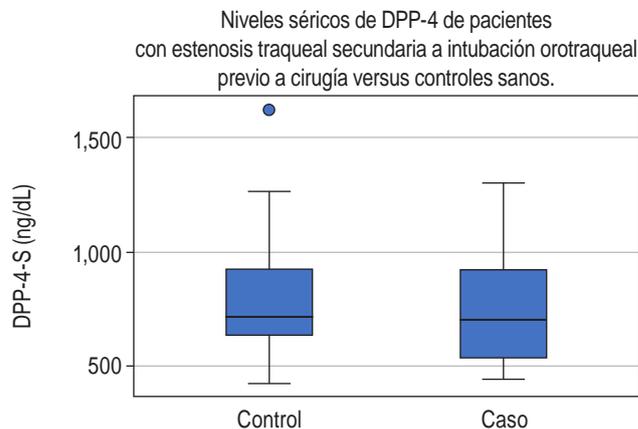


Figura 3: Niveles de dipeptidil peptidasa-4 en casos (N = 22) y controles (N = 22).

La detección de FAP- α , CD26, α -SMA y vimentina se realizó en tejido de tráquea, así como su control. Se tomaron fotografías de contraste de fases (PH-C), de los marcajes de cada uno y se empalmaron las imágenes de ambos marcajes (MERGE). Posteriormente, se cuantificó el área positiva a los marcajes de DAPI, FAP- α (Figura 4A), CD26 (Figura 4B), α -SMA y vimentina. Se observó un incremento en el porcentaje de área de los marcadores CD26 y FAP- α , lo que sugiere formación de arquitectura del microambiente fibrótico en el tejido. El incremento en el porcentaje de área de α -SMA sugiere presencia de miofibroblastos en el tejido, células asociadas a formación de tejido fibrótico. El incremento en el porcentaje de área de vimentina sugiere la formación de andamios que promueven la migración mesenquimal asociada a fibrosis.

DISCUSIÓN

Los niveles de DPP-4-S no mostraron una adecuada sensibilidad y especificidad para discriminar la enfermedad, aunque la expresión tisular CD26 sí se encontró incrementada en los casos respecto al tejido control.

En el análisis de los casos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niveles pre y posquirúrgicos, resultado que contrasta con lo identificado en la primera parte de este estudio,¹⁹ lo cual se puede explicar por los niveles significativamente más bajos de DPP-4 en los controles incluidos en dicho trabajo. Sin embargo,

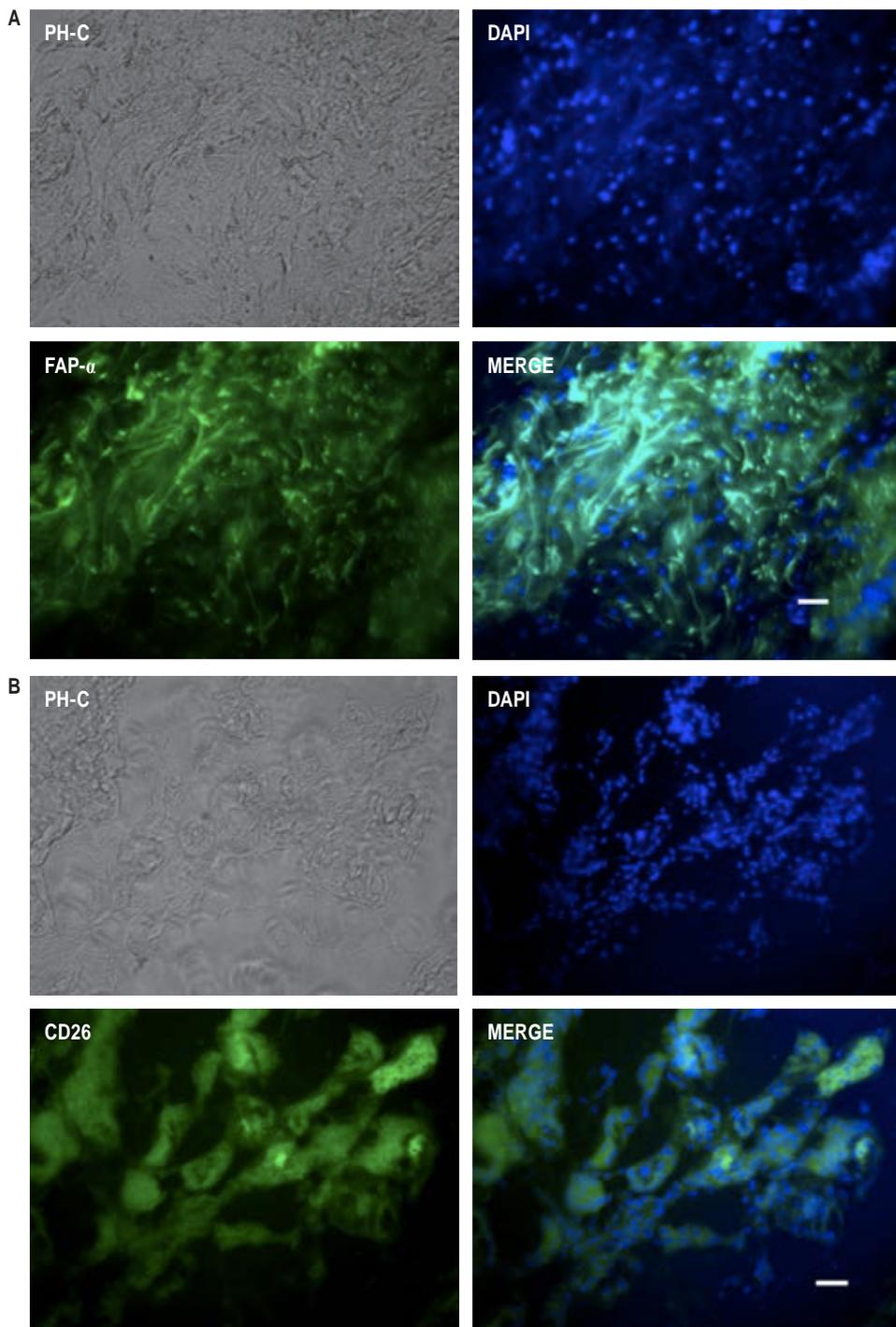


Figura 4:

A) Detección de FAP- α en tejido de tráquea. Barra de escala 20 μ m.
B) Detección de CD26 en tejido de tráquea. Barra de escala 20 μ m.

debemos considerar que la acción de DPP-4 es compleja e involucra múltiples vías de señalización y mecanismos que aún son poco comprendidos,¹³ mientras que los efectos de la DPP-4-S podrían ser independientes de su actividad enzimática, que también juega un papel importante en la inflamación.²⁰ Además, la estenosis traqueal es una patología de etiología muy heterogénea,²¹ en la que se ha descrito el papel de múltiples mecanismos fisiopatogénicos.²² Se ha visto, por ejemplo, que la repercusión clínica puede variar dependiendo del tipo de estenosis,²³ por lo cual no podemos afirmar que los simples valores de DPP-4-S sean el único marcador de su actividad, y no descartamos su potencial utilidad en otros contextos de inflamación y cicatrización.

No es de sorprender la correlación positiva encontrada entre los niveles de DPP-4-S y el sangrado transoperatorio (Figura 2), dada la elevada frecuencia de expresión de DPP-4 en el endotelio y su reconocido papel en la hemostasia.¹¹ En el caso de las vías respiratorias, Johnson y colaboradores.²⁴ encontraron que varios anticuerpos monoclonales que reconocen la CD26/DPP-4-S tiñeron intensamente el endotelio de los capilares pulmonares, pero no los de otros tipos de vasos sanguíneos de gran calibre,²⁰ lo que nos lleva a pensar que la vía aérea podría tener particularidades que la hagan especialmente susceptible a procesos alterados de cicatrización, como se ha hipotetizado en la etiología de la estenosis traqueal.¹⁸

El análisis intracontroles reveló diferencias en los niveles de DPP-4-S entre residentes y no residentes. Asimismo, al comparar otras características entre ambos subgrupos, los residentes tuvieron una glucemia más elevada y mayor frecuencia de consumo de alcohol y antecedente de COVID-19 (todas con $p < 0.05$). Para explorar estos resultados, realizamos modelos exploratorios complementarios de regresión lineal, en los cuales se observó una relación inversa entre el antecedente de COVID-19 y DPP-4-S ($p < 0.001$), mientras que se perdió la significancia de la glucemia y el consumo de alcohol al controlar por otras variables.

Así, se evidencia que podría haber una relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la actividad de DPP-4-S. Si bien esta relación no ha sido del todo dilucidada, en un estudio se observó que en pacientes infectados con MERS-CoV, la concentración de DPP-4-S en plasma disminuyó significativamente y se correlacionó con la gravedad de la enfermedad, mientras que en 2020 se informó un resultado similar en pacientes con COVID-19 grave.²⁵

Los resultados de este análisis no arrojaron diferencias significativas en las características sociodemográficas y clínicas entre casos y controles (Tabla 6). Tampoco se observó diferencia en la variable principal, los niveles de DPP-4-S. Sin embargo, sí se observó diferencia en expresión de CD26 en tejido traqueal. Esto podría deberse a varios factores, entre ellos la vida media de DPP-4-S,²⁰ la etapa

de la estenosis traqueal en que pudiera tener mayor repercusión (fase aguda versus crónica), o el momento en que se midieron sus niveles en los casos, lo cual se realizó previo a la cirugía, momento que no necesariamente corresponde con las etapas de formación de la estenosis.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primera, dado que la mayoría de los pacientes intervenidos llegaron referidos de otras instituciones, se desconoce a ciencia cierta el intervalo entre el inicio de la patología y la realización de la cirugía, lo cual tiene implicaciones en la potencial utilidad de la detección de DPP-4 en etapas iniciales de la patogénesis de ETSIO. Finalmente, los resultados de inmunofluorescencia son descriptivos, por lo que no se pudo evaluar estadísticamente la relación entre los niveles séricos y tisulares de DPP-4.

La investigación de otras moléculas como posibles marcadores diagnósticos, pronósticos o blancos terapéuticos, especialmente en humanos, es extremadamente valioso para el progreso del conocimiento científico en este campo, aun si no hay diferencias significativas ya que, como sabemos, «la falta de evidencia, también es evidencia» y sirve de guía a futuras investigaciones, aumentando el potencial para el desarrollo de terapias inmunológicas, genómicas y proteómicas específicas para el tratamiento de padecimientos inflamatorios/fibróticos, entre ellos la ETSIO.^{10,26}

CONCLUSIONES

Bajo las condiciones de realización de este estudio, los niveles de DPP-4-S no discriminaron adecuadamente los casos de ETSIO, aunque su expresión se encontró incrementada en tejido traqueal, por lo que no se descarta que pueda fungir como marcador diagnóstico o blanco terapéutico en etapas tempranas de ETSIO o previo a su formación, por ejemplo, en momentos cercanos a la intubación.

El presente artículo constituye uno de los pocos estudios en humanos donde se evalúan niveles séricos y tisulares de CD26, así como la descripción de la transdiferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos en el tejido enfermo de pacientes con ETSIO, sirviendo como precedente y realizando una aportación invaluable en el estudio de la fisiopatología de ésta, que abre camino a futuras investigaciones en la búsqueda de biomarcadores en patología traqueal.

Agradecimientos

A todos los que con su entusiasmo participaron de forma directa o indirecta en la realización del presente estudio, a todos los integrantes de la Subdirección de Cirugía y del Departamento de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, y a los integrantes del Laboratorio de Reprogramación Celular

y Bioingeniería de Tejidos del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco.

REFERENCIAS

- Santana ÁJ, García AÁP, Quiroga MLE, Estrada BY, González BLL, Crespo GMC. Estenosis traqueal media por intubación prolongada. *Arch Méd Camagüey*. 2018;22(5):752-766.
- Wain JC Jr. Postintubation tracheal stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(3):284-289. Available in: <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2009.08.001>
- Wang X, Fan D. Post-intubation tracheal stenosis deserves attention. *Asian J Surg*. 2023;46(7):2909. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.01.106>
- Dorris ER, Russell J, Murphy M. Post-intubation subglottic stenosis: aetiology at the cellular and molecular level. *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):200218. Available in: <https://doi.org/10.1183/16000617.0218-2020>
- Rosow DE, Barbarite E. Review of adult laryngotracheal stenosis: pathogenesis, management, and outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(6):489-493. Available in: <https://doi.org/10.1097/moo.0000000000000305>
- Rosell A, Gil D. Estenosis de la vía aérea principal. Clasificaciones y sistemas de medición. *Medicina Respiratoria*. 2018;11(2):45-51.
- Lina I, Tsai H, Ding D, Davis R, Motz KM, Hillel AT. Characterization of fibroblasts in iatrogenic laryngotracheal stenosis and type II diabetes mellitus. *Laryngoscope*. 2021;131(7):1570-1577. Available in: <https://doi.org/10.1002/lary.29026>
- Honguero MAF, León AP, Rombolá CA, Núñez AA del R, Vizcaya SM. Estenosis traqueosubglótica postintubación. Obstrucción aguda de la vía aérea: manejo de la urgencia y tratamiento definitivo. *Rev Patol Respir*. 2011;14(2):61-63.
- Carpenter DJ, Hamdi OA, Finberg AM, Daniero JJ. Laryngotracheal stenosis: Mechanistic review. *Head Neck*. 2022;44(8):1948-1960. Available in: <https://doi.org/10.1002/hed.27079>
- Davis RJ, Hillel AT. Inflammatory pathways in the pathogenesis of iatrogenic laryngotracheal stenosis: what do we know? *Transl Cancer Res*. 2020;9(3):2108-2116. Available in: <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.01.21>
- Talbott HE, Mascharak S, Griffin M, Wan DC, Longaker MT. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2022;29(8):1161-1180. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.07.006>
- Yazbeck R, Jaenisch SE, Abbott CA. Potential disease biomarkers: dipeptidyl peptidase 4 and fibroblast activation protein. *Protoplasma*. 2018;255(1):375-386. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00709-017-1129-5>
- Lee SY, Wu ST, Liang YJ, Su MJ, Huang CW, Jao YH, et al. Soluble dipeptidyl peptidase-4 induces fibroblast activation through proteinase-activated receptor-2. *Front Pharmacol*. 2020;11:552818. Available in: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.552818>
- Majeed FA, Khan YS, Sheikh NA, Zafar U, Ishaque M, Muzaffar S. Outcome of post-intubation tracheal stenosis (PITS) with primary resection and anastomosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022;32(3):373-376. Available in: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.03.373>
- López-Chavira A, Hernández-Bueso NA, Hernández-Abarca E, López-Montoy M, Busto-Ruano JP, Calzada-Martínez S, et al. Traqueoplastia abierta por estenosis traqueal severa posintubación prolongada en un paciente con COVID-19 (SARS-CoV-2). *An Orl Mex*. 2022;67(2):174-179. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/aorl.v67i2.5643>
- Perepelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improved the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(1):16-20. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(04\)01136-2](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(04)01136-2)
- Abo M, Fujimura M, Kibe Y, Kida H, Matsuda T. Beclomethasone dipropionate inhalation as a treatment for post-intubation tracheal stenosis. *Int J Clin Pract*. 1999;53(3):217-218.
- Hu MS, Longaker MT. Dipeptidyl peptidase-4, wound healing, scarring, and fibrosis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(5):1026-1031. Available in: <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000002634>
- Valencia-Sánchez LD. Dipeptidil-peptidasa como marcador inflamatorio en estenosis traqueal. [Ciudad de México]: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; 2022. Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales de Información, UNAM. Disponible en: https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/58857IURVKQX5Q7TSIBIP2D LG7E6T6B118MSY2IQQ3KX5B4HDR-21026?func=full-set-set&set_number=046476&set_entry=000002&format=999
- Iwanaga T, Nio-Kobayashi J. Cellular expression of CD26/dipeptidyl peptidase IV. *Biomed Res*. 2021;42(6):229-237. Available in: <https://doi.org/10.2220/biomedres.42.229>
- Gelbard A, Francis DO, Sandulache VC, Simmons JC, Donovan DT, Ongkasuwan J. Causes and consequences of adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1137-1143. Available in: <https://doi.org/10.1002/lary.24956>
- Hirshoren N, Eliashar R. Wound-healing modulation in upper airway stenosis-Myths and facts. *Head Neck*. 2009;31(1):111-126. Available in: <https://doi.org/10.1002/hed.20925>
- Shin B, Kim K, Jeong B, Eom JS, Song WJ, Kang HK, et al. Clinical significance of differentiating post-intubation and post-tracheostomy tracheal stenosis. *Respirology*. 2017;22(3):513-520. Available in: <https://doi.org/10.1111/resp.12925>
- Johnson RC, Zhu D, Augustin-Voss HG, Pauli BU. Lung endothelial dipeptidase IV is an adhesion molecule for lung-metastatic rat breast and prostate carcinoma cells. *J Cell Biol*. 1993;121(6):1423-1432. Available in: <https://doi.org/10.1083%2Fjcb.121.6.1423>
- Krejner-Bienias A, Grzela K, Grzela T. DPP4 inhibitors and COVID-19-holy grail or another dead end? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2021;69(1):1. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00602-5>
- Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):11-31. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0324-5>

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



¿Los neutrófilos como células de defensa? Inmunobiología y fisiopatología en las enfermedades infecciosas respiratorias humanas

Neutrophils as defense cells? Immunobiology and pathophysiology in human respiratory infectious diseases

Edwin U Rojas-Valles,^{*,†,¶} Carlos Alberto Magaña-González,^{§,¶} María Teresa Herrera-Barrios[‡]

^{*}Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; [‡]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México; [§]Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

[†]Ambos autores contribuyeron por igual en la escritura del artículo.

RESUMEN. El sistema inmunológico nos protege de las infecciones y la entrada de cualquier patógeno activa la inmunidad innata. Los neutrófilos son parte de este tipo de respuesta y son los más abundantes en la sangre con una vida media corta que se incrementa cuando están activados. Se generan en la médula ósea durante la granulopoyesis y su liberación a la sangre depende de la unión de CXCR4-CXCL12. Son las primeras células en llegar al sitio de infección o inflamación, y sus mecanismos bactericidas son la fagocitosis, la desgranulación, la producción de especies reactivas de oxígeno, trampas extracelulares de neutrófilos, citocinas y quimiocinas. Durante las infecciones, llevan a cabo la fagocitosis caracterizada por la fusión directa fagosoma-gránulo, y los patógenos mueren por la acción de proteínas granulares tóxicas y moléculas oxidantes (especies reactivas de oxígeno y ácido hipocloroso). Los patógenos o citocinas favorecen la desgranulación que, junto con la producción de especies reactivas de oxígeno y ácido hipocloroso, actúan sobre las proteínas, ADN y las membranas bacterianas favoreciendo su eliminación. Los neutrófilos producen trampas extracelulares de neutrófilos para atrapar los patógenos y evitar su propagación y, además, son fuente de citocinas y quimiocinas, por lo que participan en la regulación de la respuesta inmune. En las enfermedades infecciosas humanas su participación puede ayudar, o contribuir a un mal pronóstico, provocando daño tisular. Esta revisión tiene como objetivo conocer las generalidades de los neutrófilos y su participación en enfermedades respiratorias humanas como COVID-19, influenza, tuberculosis e histoplasmosis.

Palabras clave: neutrófilos, COVID-19, influenza, tuberculosis, histoplasmosis.

ABSTRACT. The immune system protects us from infections and the entry of any pathogen activates innate immunity. Neutrophils are part of this type of response and are the most abundant in the blood with a short half-life that increases when they are activated. They are generated in the bone marrow during granulopoiesis and their release into the blood depends on the binding of CXCR4-CXCL12. They are the first cells to reach the site of infection or inflammation, and their bactericidal mechanisms are phagocytosis, degranulation, production of ROS, NET, cytokines, and chemokines. During infections, they carry out phagocytosis characterized by direct phagosome-granule fusion, and the pathogens are killed by the action of toxic granule proteins and oxidant molecules (ROS and hypochlorous acid). Pathogens or cytokines promote degranulation which, together with the production of ROS and hypochlorous acid, act on proteins, DNA, and bacterial membranes favoring their elimination. Neutrophils produce NET to trap pathogens and prevent their spread, and they are also a source of cytokines and chemokines, which is why they participate in the regulation of the immune response. In human infectious diseases, their participation can help, or contribute to a poor prognosis, causing tissue damage. This review aims to know the generalities of neutrophils and their participation in human respiratory diseases such as COVID-19 and influenza, tuberculosis, and histoplasmosis.

Keywords: neutrophils, COVID-19, influenza, tuberculosis, histoplasmosis.

Correspondencia:

Dra. María Teresa Herrera Barrios,

Departamento de Investigación en Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Correo electrónico: teresa_herrera@iner.gob.mx

Recibido: 22-III-2023; aceptado: 11-I-2024.

Citar como: Rojas-Valles EU, Magaña-González CA, Herrera-Barrios MT. ¿Los neutrófilos como células de defensa? Inmunobiología y fisiopatología en las enfermedades infecciosas respiratorias humanas. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (3):162-173. <https://dx.doi.org/10.35366/116815>

Abreviaturas:

- cit-H3 = histona 3 citrulinada.
- G-CSF = factor estimulante de granulocitos.
- HMGB1 = *High mobility group box 1*.
- HOCl = ácido hipocloroso.
- MCP-3 = proteína 3 quimiotáctica de monocitos.
- MPO = mieloperoxidasa.
- NAR = relación neutrófilo-albúmina.
- NE = elastasa de neutrófilos.
- NET = trampas extracelulares de neutrófilos.
- NLR = relación neutrófilo-linfocito.
- PKC = proteína cinasa C.
- ROS = especies reactivas de oxígeno.
- TBP = tuberculosis pulmonar.
- VIA = virus de la influenza tipo A.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune incluye células que participan en la inmunidad innata o en la inmunidad adquirida para mantener la homeostasis corporal. La entrada de cualquier patógeno desencadena una respuesta innata que es rápida para eliminar el patógeno y prevenir la enfermedad. Esta es mediada por el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos y patrones moleculares asociados a daño celular sin generar memoria inmunológica. Los neutrófilos forman parte de esta respuesta y sus mecanismos bactericidas son la fagocitosis, la degranulación, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*), trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *Neutrophils Extracellular Traps*), citocinas y quimiocinas.

1. NEUTRÓFILOS

1.1 Origen y características: se generan en la médula ósea por granulopoyesis a partir de un precursor mieloide y se ha estimado que un adulto sano produce 1-2 × 10¹¹. Las

células madre hematopoyéticas se localizan en los espacios creados por los osteoblastos y células endoteliales caracterizados por flujo bajo de sangre y menor tensión de oxígeno, mientras que las células más maduras y con mayor división celular están cerca del lado abluminal de los sinusoides, una estructura vascular especial de la médula ósea.¹ Terminada la maduración, los neutrófilos son liberados a la sangre y este proceso depende de la interacción de su receptor de quimiocina CXCR4 y la quimiocina CXCL12 producida por las células estromales en la médula ósea.²

Su homeostasis es regulada por la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos por los macrófagos y células dendríticas en los tejidos, reduciendo su proliferación de una manera dependiente del eje IL-23/IL-17A/G-CSF.³ La fagocitosis disminuye la producción de la interleucina 23 (IL-23), causando la disminución en la producción de IL-17A por los linfocitos T reguladores de neutrófilos o Th17 (Tn/Th17), que se localizan en los nódulos linfoides mesentéricos.⁴ En consecuencia, Los niveles bajos de IL-17A, disminuyen la producción del factor estimulante de granulocitos (G-CSF, *Granulocyte Stimulated Factor*) por los fibroblastos y células endoteliales reduciendo la producción de neutrófilos maduros. Por otra parte, la inflamación o infección ocasionan el aumento del G-CSF favoreciendo la granulopoyesis, producción y reclutamiento de los neutrófilos.^{2,5} Además, la homeostasis de los neutrófilos involucra su muerte celular por necrosis, necroptosis, NETosis y piroptosis (*Figura 1*).^{6,7}

Constituyen 50-70% de los leucocitos en circulación, con un diámetro de 7-10 μm, un núcleo segmentado, con alto contenido de gránulos y presencia de vesículas de secreción en su citoplasma.^{2,5} Su vida media es de ocho a 20 horas sin estímulo, aunque después de su migración a los tejidos se prolonga de 1-4 días.⁶

Reconocen a los patógenos a través de sus receptores en membrana como: receptores scavenger, de manosa, Decti-

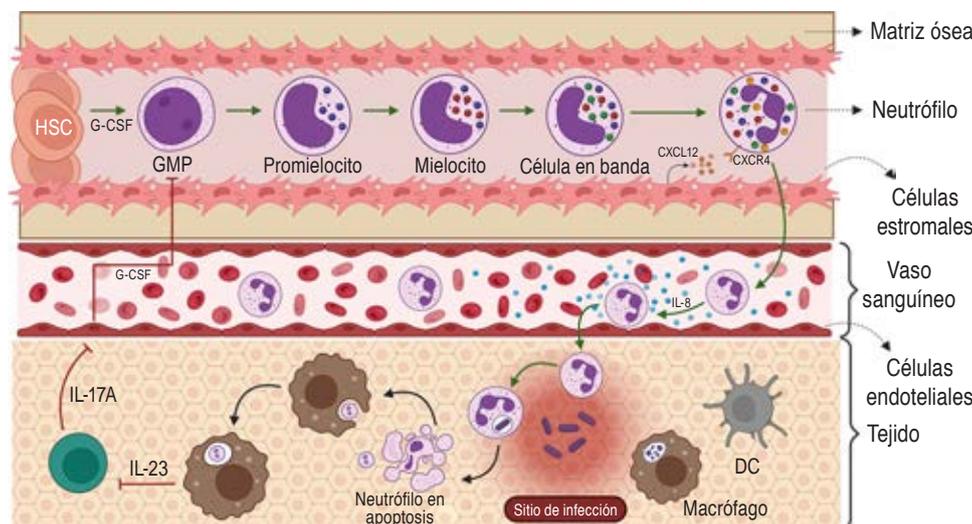


Figura 1:

El origen, maduración y homeostasis de los neutrófilos humanos. Los neutrófilos se generan en la médula ósea y durante su maduración adquieren los gránulos citoplasmáticos y son liberados al torrente sanguíneo en un mecanismo dependiente del eje IL-23/IL-17A/G-CSF. Estos se dirigen al sitio de infección en respuesta a la quimiocina quimiotáctica IL-8 (CXCL8). (Creado con BioRender.com). DC = célula dendrítica (*Dendritic Cell*), G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*), GMF = progenitor de granulocitos-monocitos (*Granulocyte/Monocyte Progenitor*), HSC = célula madre hematopoyética (*Hematopoietic Stem Cells*).

na 1, CD14, FcγR, C1qR, CR1, CR3, colectinas, receptores tipo Toll, receptores tipo NOD.⁷

Sus gránulos citoplasmáticos son clasificados en: **Gránulos primarios/azurófilos**, que contienen mieloperoxidasa (MPO), serina proteasas, elastasa de neutrófilos (NE, *neutrophil elastase*), proteinasa 3, catepsina G, azurocidina, α-defensinas (HNP-1, HNP-2, y HNP-3), serprocidinas y la BPI (BPI, *Bactericidal-permeability-increasing protein*). **Gránulos secundarios/específicos**, que contienen MMP8 (MMP8, matriz metaloproteína 8), lactoferrina, LL-37, lipocalina 2, haptoglobina, Pentraxina 3 y olfactomedina 4. **Gránulos terciarios/gelatinasa** contienen gelatinasa B, MMP8, MMP9, Arginasa-1, LL-37 y lisozima, y las vesículas secretoras que contienen albúmina, citocinas, receptores de membrana (CR1, CR3, C1qR, FcγR, CD14, FPR1), moléculas de adhesión celular (CD11b/CD18, CD67) y parte del complejo *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase* (NADPH). Las proteínas de los gránulos se adquieren durante la granulopoyesis.^{2,5,8,9}

2. Mecanismos bactericidas

2.1 Fagocitosis: es un proceso de ingestión y eliminación de partículas o patógenos que ingresan al organismo mayores a 0.5 μm, incluyendo los cuerpos apoptóticos.^{10,11} Los neutrófilos, macrófagos, monocitos y células dendríticas son clasificados como fagocitos profesionales, ya que realizan esta labor con gran eficiencia,¹⁰ mientras que los fibroblastos, las células epiteliales y endoteliales son considerados fagocitos no profesionales encargados de eliminar las células muertas para mantener la homeostasis.^{10,11}

Se inicia con la unión del ligando a los receptores fagocíticos, que se dividen en opsónicos como: receptores del fragmento cristalizante de la IgG (FcγR) y del complemento (C1qR, CR1, CR3); y los no opsónicos como: receptores de manosa, Dectina 1, CD14, colectinas, TLRs, lectina tipo C y receptores *scavenger*.^{10,12} En comparación con los macrófagos, la fagocitosis por los neutrófilos es rápida al fusionarse directamente el fagosoma con los gránulos citoplasmáticos en menos de 60 segundos, permitiendo la eliminación rápida de los patógenos (Figura 2A).^{13,14}

La unión del patógeno o partícula causa una respuesta rápida oxidativa y no oxidativa por el ensamblaje del complejo NADPH oxidasa en la membrana del fagosoma.⁹

2.2 Degranulación: estas células también combaten a los patógenos extracelulares al liberar sus gránulos citoplasmáticos. Se requieren de dos tipos de señales: **a)** la dependiente de integrinas β2; y **b)** la activación de receptores como Mac1/CR3, FcγR y *G Protein-Coupled Receptors* (GPCR). En este proceso participan las proteínas Rab y *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*

(SNARE) involucradas en el control del tráfico vesicular (Figura 2B).

La degranulación de las vesículas secretoras y gránulos terciarios es rápida; sin embargo, los gránulos primarios requieren de neutrófilos preactivados con citocinas proinflamatorias, quimiocinas o componentes microbianos. Los neutrófilos previenen la degranulación excesiva de gránulos terciarios al incrementar la producción de ROS, ya que el proceso desregulado puede causar daño tisular.²

La fagocitosis y la degranulación causan el ensamblaje del complejo de la NADPH oxidasa en la membrana, causando la producción de ROS.^{9,15}

2.3 Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS): la interacción de los neutrófilos con el patógeno desencadena el estallido oxidativo que involucra el sistema enzimático NADPH oxidasa-NOX2, que se ensambla en la membrana celular y se generan dos moléculas de •O₂⁻ y la enzima superóxido dismutasa genera H₂O₂ que actúa como antimicrobiano al reaccionar con los grupos tiol de las enzimas, proteínas, ADN y membranas bacterianas.^{11,16-18}

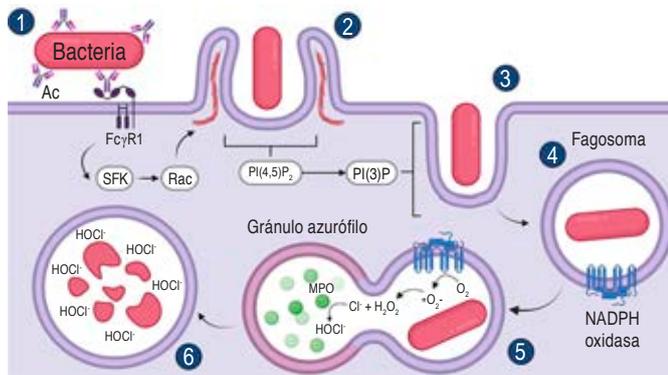
Además, la MPO utiliza H₂O₂ y cataliza la reacción con los iones de cloruro, formando un ácido hipocloroso (HOCl) sumamente reactivo con los grupos tiol y los residuos de metionina (Figura 2C).^{11,19}

Es importante mencionar que algunos patógenos han generado una defensa contra las ROS, pero los neutrófilos poseen otros mecanismos bactericidas alternos.²⁰

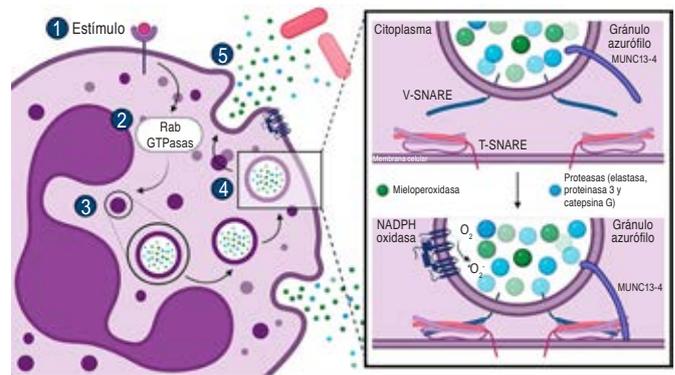
2.4 Producción de trampas extracelulares de neutrófilos (NET): los neutrófilos mueren por NETosis donde se generan las NET, que son fibras extracelulares compuestas de ADN, proteínas citosólicas y gránulos antimicrobianos, que atrapan, neutralizan y eliminan a los patógenos. Este proceso se inicia con la pérdida de la forma lobulada del núcleo y desensamble de la membrana nuclear, pérdida de la permeabilidad de las membranas granulares, inactivación de las histonas por acción de la NE que degrada la histona central H1 (Histona 1) provocando la descondensación de la cromatina; causando que la mezcla de la cromatina en el citosol con los componentes citosólicos y granulares, así como la pérdida de la permeabilidad de la membrana celular que permite la liberación de las NET al espacio extracelular (Figura 2D).^{15,21,22}

Se ha reportado que las proteínas identificadas en las NET pueden variar dependiendo del estímulo, ya que con el estímulo Fitohemaglutinina (PMA, Phorbol-Myristate-Acetate) se identificaron 24 proteínas, y con *Pseudomonas aeruginosa* 80 proteínas;^{15,21} aunque siempre se encuentran las histonas, NE, MPO, calprotectina, catelicidinas, α-defensinas y actina.²¹

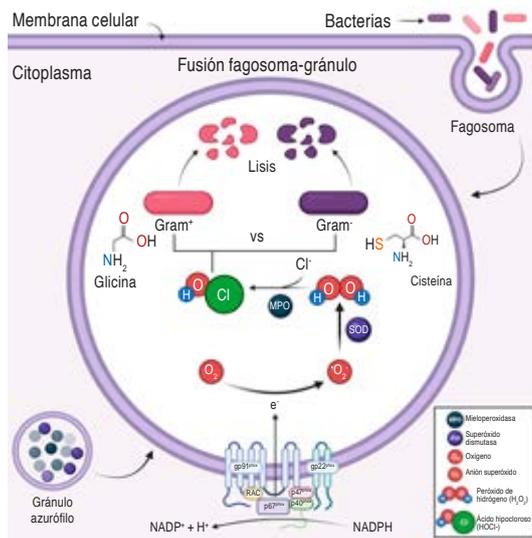
A) Fagocitosis



B) Degranulación



C) Especies reactivas de oxígeno



D) Trampas extracelulares de neutrófilos

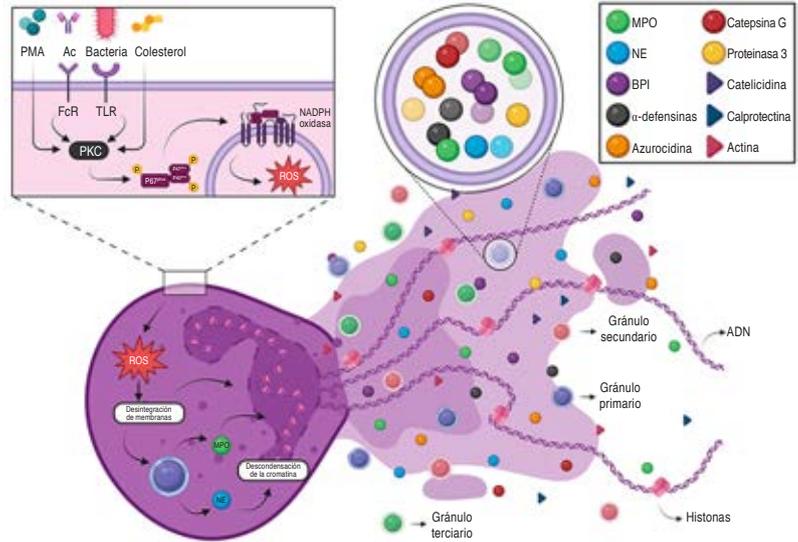


Figura 2: Mecanismos bactericidas de los neutrófilos. A) Fagocitosis. 1) La bacteria opsonizada con anticuerpos IgG se une a los receptores FcγR1 en la membrana de los neutrófilos activando la señalización (SFK-Rac), desencadenando la activación de las Rab GTPasas. 2) Las fibras de actina se reorganizan y forman los pseudópodos, asociada a cambios en los fosfolípidos en las membranales (PI(4,5)P₂ a PI(3)P) para envolver a la bacteria. 3) La membrana se envagina con la bacteria. 4) Se libera el fagosoma en el citoplasma y se ensambla el complejo NADPH oxidasa a la membrana. 5) Se fusiona el fagosoma con los gránulos azurófilos, donde la NADPH oxidasa produce ROS y la MPO de los gránulos actúa sobre el H₂O₂ para producir el ácido hipocloroso (HOCl). 6) Finalmente, el HOCl, ROS y proteasas actúan para eliminar los patógenos. **B) Degranulación.** Los neutrófilos estimulados con los patógenos, componentes microbianos citocinas o quimiocinas y responden con la secreción de sus gránulos que contienen moléculas bactericidas. 1) La estimulación del neutrófilo se lleva a cabo por la interacción del ligando con el receptor FcγR en la membrana. 2) Se desencadena la señalización mediada por las Rab GTPasas. 3) Los gránulos se mueven a través de las fibras de actina por las Rab. 4) Las Rab desencadenan la respuesta de moléculas Munc13-4 que interactúa con las proteínas SNARE, facilitando la unión de las V-SNARE (de los gránulos) con las T-SNARE (de la membrana). Aunado a esto, se acopla la NADPH oxidasa para producir ROS. 5) La fusión de las membranas (celular y de los gránulos), permite que los gránulos azurófilos descargen su contenido y ROS al exterior de la célula para actuar contra los patógenos extracelulares. **C) Especies reactivas de oxígeno (ROS).** Después de la fagocitosis del patógeno el fagosoma se fusiona con el gránulo azurófilo y la NADPH oxidasa se ensambla a la membrana. La NADPH oxidasa cataliza la reacción que genera una molécula de NADP⁺ y un H⁺, permitiendo que se lancen dos electrones al interior del fagosoma-granulo que reducen el oxígeno (O₂) a anión superóxido (O₂^{•-}), y la superóxido dismutasa cataliza la dismutación del •O₂ a peróxido de hidrógeno (H₂O₂). A partir del H₂O₂ la MPO cataliza la reacción que produce el ácido hipocloroso (HOCl), con propiedades antimicrobianas y actúa en la cisteína o glicina de las bacterias Gram negativas y positivas, respectivamente. **D) Trampas extracelulares de neutrófilos (NET).** Algunos patógenos tienen la capacidad de escapar a la fagocitosis o la degranulación de los neutrófilos; sin embargo, una de las alternativas que tienen los neutrófilos para morir es la muerte programada denominada NETosis, donde se producen las NET. La vía dependiente de la NADPH oxidasa o lítica, se desencadena ante los estímulos (patógenos, anticuerpos, colesterol y mitógenos) que causan la activación de la PKC y se promueve el ensamble del complejo NADPH oxidasa a la membrana y la producción de ROS. La membrana nuclear y de los gránulos son desintegradas por las ROS y la cromatina es descondensada por la acción de la NE y MPO. Las fibras de ADN son lanzadas al exterior para atrapar a los patógenos y llevan consigo gránulos y componentes con actividad bactericida. (Creado con BioRender.com). MPO = mieloperoxidasa, NADPH = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado, NE = elastasa de neutrófilos (*Neutrophil Elastase*), NET = trampas extracelulares de neutrófilos (*Neutrophil Extracellular Traps*), PKC = proteína cinasa C (*Protein Kinase C*), ROS = especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*), SFK = cinasas de la familia Src (*Src Family Kinases*), SNARE = receptores de proteínas de fijación soluble de NSF (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor –NSF– Attachment protein Receptor*).

Las NET se forman por dos vías: **a)** dependiente de NADPH oxidasa (lítica, más estudiada) que es activada por anticuerpos, microorganismos, colesterol y mitógenos (PMA, concanavalina A).^{23,24} Los estímulos activan la proteína cinasa C (PKC, *Protein kinase C*), que activa el ensamblaje de la NADPH oxidasa a la membrana, iniciando la producción de las ROS, que desintegran las membranas del núcleo y los gránulos, permitiendo que la NE y MPO interactúen con las histonas para facilitar la descondensación de la cromatina.^{23,24}

Por otro lado, en la **b)** independiente de NADPH oxidasa (no lítica, menos estudiada) el núcleo se condensa y las membranas nucleares se separan formando vesículas con ADN que se expulsan al medio extracelular liberando la cromatina.²⁵ Este mecanismo evita la diseminación de los patógenos, aunque también tiene propiedades bactericidas directas. Por ejemplo, la NE actúa sobre las proteínas de la membrana externa y los factores de virulencia de las enterobacterias.¹⁵ La presencia de NET está involucrada en trastornos inflamatorios y autoinmunes, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, trombosis en la COVID-19, y en artritis reumatoide.²²

2.5 Producción de citocinas y quimiocinas: los neutrófilos son fuente de citocinas y quimiocinas para interactuar con linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células dendríticas; participando en la regulación de la inmunidad innata y adquirida.²⁶ Producen citocinas pro- y antiinflamatorias, inmunorreguladoras, G-CSF; y quimiocinas de tipo CXC importantes en la migración celular hacia el tejido y viceversa (*Tabla 1*).²⁷⁻³⁴

3. NEUTRÓFILOS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

3.1 COVID-19: en diciembre de 2019, se propagó en Wuhan, China una nueva forma de coronavirus denominada SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2), un virus de ARN monocatenario, envuelto de sentido positivo que pertenece a los β -coronavirus. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia el 11 de marzo de 2020.³⁵ Hasta el 16 de noviembre de 2023, se confirmaron 772,011,164 casos y 6,979,786 muertes en el mundo.³⁶ En pacientes con COVID-19, se ha evidenciado la presencia de la NE, MPO, histona H3 citrulinada (Cit-H3), NET y plaquetas que se han relacionado con la oclusión vascular, la necroinflamación y el estrés oxidativo.³⁷

En la forma severa de COVID-19 se ha descrito la inflamación y la «tormenta de citocinas» (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, TNF, IFN- γ , IP-10, GM-CSF, MCP-1 e IL-10) que llevan al desarrollo del síndrome del estrés respiratorio agudo.^{38,39} Se ha descrito el reclutamiento de neutrófilos al sitio de infección y la formación de NET que contribuyen con la formación de trombos y la dificultad respiratoria (*Figura 3*).³⁹

La relación neutrófilo-linfocito (NLR, neutrófilo/linfocito) basada en la cantidad de neutrófilos y linfocitos en la sangre junto con la relación neutrófilos-albúmina (NAR) se han considerado como biomarcadores de infección e inflamación sistémica. Los valores de NLR son útiles para el pronóstico, ya que valores menores a 3 indican inflamación sistémica leve, de 3 a 5 inflamación moderada, y mayor a 5 son indicativos de inflamación severa,⁴⁰ siendo el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda la causa primaria de muerte en los pacientes COVID-19. En conjunto, la neutrofilia, NLR y NAR en las etapas tempranas de la infección se correlacionan con la severidad de la infección.⁴¹

En la forma grave de COVID-19 hay neutrofilia en sangre y en el tejido pulmonar con aumento de IL-1 β , IL-6 y dímero D; mientras que las NET tienen el potencial de propagar la inflamación, la trombosis microvascular y la tormenta de citocinas en los pulmones.^{42,43}

En la oclusión vascular la NLR, la MCP-3 (proteína 3 quimiotáctica de monocitos) e IL-8 favorecen la neutrofilia en pacientes con COVID-19 leve y grave, formándose agregados de neutrófilos y trombocitos que se dirigen principalmente a los vasos pulmonares,⁴⁴ los complejos de plaquetas-fibrina se dirigen a las pequeñas arterias pulmonares y los trombos a los capilares pulmonares.⁴² Los neutrófilos y las NET favorecen la necroinflamación,⁴⁵ por la infiltración de agregados de las NET que forman trombos en los vasos pulmonares, induciendo vasculitis y finalmente la necrosis que favorece la tormenta de citocinas, causando más inflamación.⁴⁶

Dentro de las complicaciones críticas del COVID-19 está la trombosis que ha sido asociada a niveles elevados de ADN libre, cit-H3, complejo MPO-ADN y NET identificadas en microtrombos arteriolares. El ADN, NE, MPO y catepsina G liberadas tienen efectos citotóxicos en el epitelio pulmonar y células endoteliales (*Tabla 2*).

Se han descrito marcadores potenciales de NET asociados a síntomas, por ejemplo: niveles elevados de ADN, citH3, NE y el complejo MPO-ADN están asociados a admisión a terapia intensiva, ventilación mecánica y mortalidad a corto plazo. El complejo MPO-ADN se ha asociado a insuficiencia orgánica secuencial, NE e Histona-ADN asociado a daño pulmonar, falla renal, temperatura corporal y MPO asociada a días con hipoxia severa.⁴¹ La liberación de las NET y ROS causa desequilibrio entre la producción de ROS y los mecanismos antioxidantes, aumentando la lesión tisular.⁴⁷

3.2 Influenza: causada por virus del género *Influenzavirus*, pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*, en la que se encuentra el virus de ARN monocatenario de sentido negativo, que se transmiten por aerosoles afectando a las células del tracto respiratorio y a los neumocitos tipo II.^{48,49} Las epidemias anuales causan de 3 a 5 millones de casos graves y de 290,000 a 650,000 muertes.⁵⁰

Tabla 1: Citocinas y quimiocinas secretadas por los neutrófilos.

	Función	Célula blanco	Referencia
Citocinas			
IL-1 α	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto proinflamatorio - Promueve la proliferación y diferenciación - Pirógeno endógeno 	Linfocitos T y B, MN, eosinófilos, DC y fibroblastos	27,30
IL-1 β	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la diferenciación y la expresión IL-9, RORγt e IRF4 	Subpoblaciones de linfocitos T: T _H 9 y T _H 17	27,30
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> - Promueve la inflamación - Hematopoyesis - Diferenciación 	Linfocitos T y B	27,30
IL-17	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto proinflamatorio - Aumenta la producción de IL-1, IL-6, TNF-α, G-CSF, GM-CSF y quimiocinas que atraen MN y neutrófilos 	Células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos	27,30
IL-18	<ul style="list-style-type: none"> - Promueve la diferenciación de linfocitos T_H1 - Induce la producción de IFN-γ por linfocitos T - Aumenta actividad citotóxica de linfocitos NK 	Linfocitos T y células NK	30
TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Regula el crecimiento y diferenciación de diversos tipos celulares - Promueve angiogénesis, resorción ósea y procesos trombóticos - Suprime el metabolismo lipogénico 	Neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y linfocitos T y B	27,30
MIF	<ul style="list-style-type: none"> - Favorece la activación - Inhibe migración de los macrófagos 	Macrófagos	30
IL-1 Ra	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad antiinflamatoria - Antagonista de la IL-1, bloqueando su unión al receptor, evitando que haya una respuesta proinflamatoria 	MN, linfocitos, fibroblastos y células endoteliales	31
TGF- β	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto antiinflamatorio - Inhibe crecimiento, diferenciación y funciones de diversos tipos celulares - Promueve angiogénesis y reparación tisular - Estimula la producción de anticuerpos IgA 	Linfocitos T y B, MN, macrófagos y fibroblastos	27,30
IL-22	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto proinflamatorio y antiinflamatorio - Estimula la transcripción de genes de proteínas con actividad microbicida 	Queratinocitos	27,30
IL-23	<ul style="list-style-type: none"> - Favorece la diferenciación - Induce síntesis de IL-17A e IL-17B 	Linfocitos T _H 17	27,30
G-CSF	<ul style="list-style-type: none"> - Crecimiento y diferenciación de los precursores de los neutrófilos 	Neutrófilos	27,30
Quimiocinas			
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8 (IL-8)	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad proinflamatoria - Reclutamiento de neutrófilos 	Neutrófilos	18,32
CXCL4	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad proinflamatoria - Agregación de plaquetas 	Plaquetas	27
CXCL9, CXCL10, CXCL11	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad proinflamatoria - Reclutamiento de linfocitos T efectores 	Linfocitos T efectores	23,27
CCL2	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad proinflamatoria - Reclutamiento de leucocitos 	MN y basófilos	32

Continúa la Tabla 1: Citocinas y quimiocinas secretadas por los neutrófilos.

	Función	Célula blanco	Referencia
Quimiocinas			
CCL3, CCL4	- Actividad proinflamatoria - Reclutamiento de leucocitos - Interacción linfocito T-DC	Macrófagos, linfocitos NK, linfocitos T y DC	27,33
CCL17, CCL22	- Migración y activación	Linfocitos T _H 2, linfocitos T reguladores y basófilos	27,33
CCL18	- Activación	Linfocitos T _H 2	33
CCL19	- Migración a ganglios linfáticos	DC y linfocitos T	22,32
CCL20	- Migración a tejido linfoide intestinal	Linfocitos T _H 17, linfocitos B y DC	33
CCL23	- Actividad quimiotrayente	Linfocitos T, MN y neutrófilos	34

DC = célula dendrítica. G-CSF = factor estimulante de granulocitos. GM-CSF = factor estimulante de granulocitos- monocitos. IFN = interferón. IgA = inmunoglobulina A. IL = interleucina. IRF4 = factor 4 regulador de interferón. Linfocitos T reg = linfocitos T reguladores. MIF = factor inhibidor de la migración de macrófagos. MN = monocito. NK = asesinas naturales. ROR γ t = receptor huérfano retinoide gamma t. TGF- β = factor de crecimiento transformador-beta. Th = linfocito t cooperador. TNF = factor de necrosis tumoral.

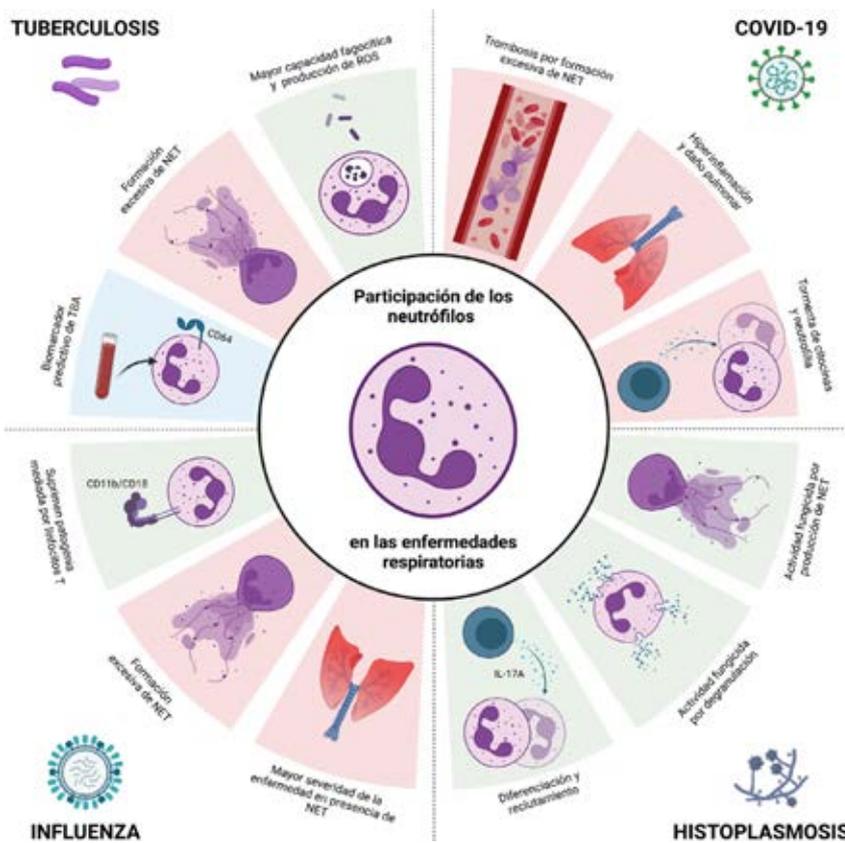


Figura 3:

Participación de los neutrófilos en enfermedades respiratorias. Los neutrófilos participan en la eliminación de los agentes causantes de diferentes enfermedades infecciosas; sin embargo, sus mecanismos bactericidas de respuesta rápida pueden causar daño al organismo. En enfermedades virales como el COVID-19 e influenza la neutrofilia, la producción excesiva de las NET y las citocinas proinflamatorias causan daño pulmonar severo con mal pronóstico, incluso en el COVID-19 el exceso de las NET causa la trombosis con resultados fatales. Mientras que en la tuberculosis y la histoplasmosis la neutrofilia, la producción de las NET, fagocitosis, y la degranulación son mecanismos bactericidas que participan en la patogenia de la enfermedad, sin causar daño pulmonar severo que sea directamente el causante de un mal pronóstico. NET = trampas extracelulares de neutrófilos (*Neutrophil Extracellular Traps*), ROS = especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*), TBA = tuberculosis activa

Los virus de influenza A, B y C afectan a los humanos, pero sólo A y B son de importancia médica.^{49,51} El virus de la influenza tipo A (VIA) es el más común y tiene diversos subtipos, que se clasifican de acuerdo con su variación antigénica en sus proteínas de superficie: hemaglutinina y neuraminidasa.⁴⁹

Causa epidemias estacionales y se manifiestan como una enfermedad aguda con síntomas de leves a severos; sin embargo, puede complicarse llevando a hospitalización o la muerte.^{48,49} Las complicaciones afectan a grupos de riesgo (niños o adultos mayores) y con comorbilidades

(enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, diabetes mellitus e inmunosupresión).⁴⁸

Los neutrófilos contribuyen al control de la enfermedad, y en la infección con VIA en el modelo murino, los neutrófilos y sus moléculas de adhesión (CD11b/CD18) son importantes al limitar la patología mediada por linfocitos T.⁵² Sin embargo, aunque el virus induce una respuesta inmune innata caracterizada por infiltrado de neutrófilos en los pulmones y mecanismos que promueven la resolución de la infección, también contribuyen a la patología de la enfermedad grave.⁵³ A pesar del daño tisular, la falta de neutrófilos está asociada a mayor daño pulmonar.^{53,54}

En pacientes con influenza, los neutrófilos y las NET están asociados a una mayor severidad.⁵⁵ En ratones coinfectados con VIA y *Staphylococcus aureus* hay reclutamiento excesivo de neutrófilos a los pulmones y las NET, que contribuyen a la inflamación pulmonar severa.⁵⁶ En forma similar, los pacientes con una infección severa por el VIA H1N1 y H7N9, tienen niveles elevados de las NET asociados con la severidad de la enfermedad y mal pronóstico.⁵⁷

3.3 Tuberculosis: la OMS reportó 10.6 millones de nuevos casos de tuberculosis y 1.6 millones de muertes en 2021.⁵⁸ *M. tuberculosis* causa tuberculosis (TB) y se transmite por aerosoles. Causa la infección asintomática (TB latente) en 90-95% y la TB activa en 5-10% de las personas infectadas, causando principalmente la TB pulmonar (TBP).⁵⁸⁻⁶¹

La protección depende de la inmunidad innata y adquirida generada. Los neutrófilos participan en la respuesta hacia *M. tuberculosis* durante la infección temprana, llevando a cabo fagocitosis, producción de ROS, citocinas y quimioquinas.⁶² Sin embargo, aunque participan en la respuesta inmune son poco cruciales en la resolución de la enfermedad, probablemente porque son células de vida media

corta.⁶³ Participan en el reclutamiento de los macrófagos y favorecen la inflamación y la formación del granuloma para contener la infección.^{60,62-64}

Contribuyen en la resistencia hacia la TB produciendo péptidos antimicrobianos (LL-37 y lipocalina 2) que participan en la eliminación de las micobacterias.^{65,66} Los macrófagos fagocitan las NET generados por la infección con *M. tuberculosis* y producen IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-10 evidenciando su participación en la modulación de la respuesta inmune.⁶⁷ Las NET están en el plasma de pacientes con TB y el aumento se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.^{68,69}

En la búsqueda de biomarcadores se ha encontrado aumentado el receptor Fc γ R1 (CD64) en los neutrófilos y monocitos de pacientes con TB activa, y puede ser un biomarcador predictivo de la enfermedad.^{59,70}

3.4 Histoplasmosis pulmonar: causada por la inhalación de microconidios o fragmentos de micelo de *Histoplasma capsulatum* siendo una micosis endémica que afecta a más de 60 países.⁷¹ Con incidencia alta en América del Norte y en zonas tropicales de Latinoamérica con clima templado, subtropical o tropical húmedo.⁷²

La enfermedad es benigna y asintomática en personas inmunocompetentes, pero puede evolucionar a una enfermedad pulmonar aguda, y la gravedad depende del estado inmunológico, el tiempo de exposición y la virulencia de la cepa.⁷³ En los alvéolos pulmonares, los microconidios se convierten en levaduras y son fagocitados por los macrófagos a través del receptor CR3. Sin embargo, *Histoplasma capsulatum* se multiplica e induce la apoptosis para diseminarse a otras células.⁷⁴ Los neutrófilos fagocitan a las levaduras opsonizadas a través de sus receptores CR1 y CR3, mientras que las no opsonizadas son reconocidas por el CD18 con la liberación de las NET.⁷⁵ Los componentes de los gránulos azurófilos, como BPI y catepsina G inhiben el crecimiento de las levaduras.^{8,76}

La protección depende de la inmunidad celular; sin embargo, la producción de IL-17A, promueve la granulopoyesis, producción y reclutamiento de los neutrófilos al sitio de infección.^{3,4,77} El estudio de fracciones subcelulares de neutrófilos ha demostrado que las levaduras favorecen la liberación de las NET y reducen su viabilidad.⁷⁸

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN COVID-19

La mortalidad de los pacientes con COVID-19 (con ventilación mecánica) fue de 24-53%, en parte, debido a la interferencia de las secreciones mucopurulentas en la ventilación. Las NET de los neutrófilos contribuye a la viscosidad de las secreciones y, además, están presentes en el suero.

Existen casi 100 estudios clínicos que incluyen el uso de fármacos para inhibir la formación de NET aunque sólo 19

Tabla 2: Efectos tóxicos de las NET en el epitelio pulmonar y células epiteliales.

Componentes de las NET	Efecto citotóxico
Fibras de ADN	Daño alveolar difuso y hemorragia
Histonas	Incrementan la permeabilidad del endotelio
NE	Destrucción del citoesqueleto de las células endoteliales. Afecta la integridad de la barrera alveolar. Se asocia a la inflamación y trombosis por la liberación de citocinas proinflamatorias
MPO	Involucrada en la apoptosis de células epiteliales por la liberación de ROS

ADN = ácido desoxirribonucleico. MPO = mieloperoxidasa. NE = elastasa de neutrófilos. NET = trampas extracelulares de neutrófilos.

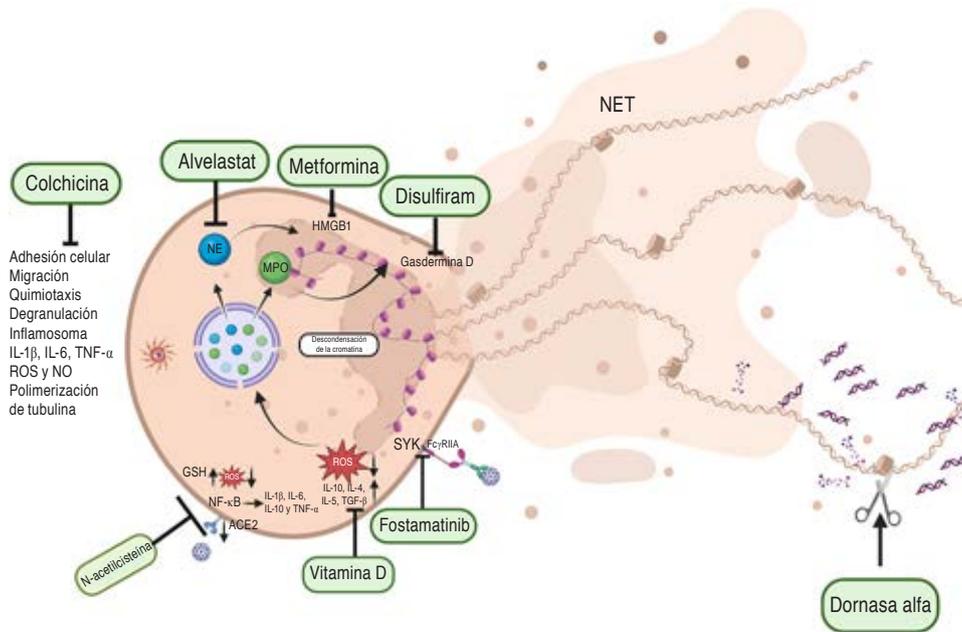


Figura 4:

Estrategias terapéuticas en pacientes con COVID-19.

Los neutrófilos están involucrados en la inflamación y trombosis en los pacientes con COVID-19, y con la finalidad de reducir el daño al hospedero se han utilizado fármacos que intervienen en diferentes etapas de activación. (Creado con BioRender.com).

GSH = glutatión reducido, HMGB1 = High Mobility Group Box 1 (proteína de caja 1 del grupo de alta movilidad), MPO = mieloperoxidasa, NE = elastasa de neutrófilos (*Neutrophil Elastase*), NF-κB = factor nuclear kappa B, ROS = especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*), TNF-α = factor de necrosis tumoral alfa.

han sido concluidos.⁴¹ Los estudios han demostrado que el uso de la **dornasa alfa en aerosol** (Pulmozyme, DNasa 1 recombinante humana y mucolítico) y albuterol disminuyen la viscosidad de las secreciones al degradar el ADN, mejorando la oxigenación y reduciendo el soporte respiratorio en los pacientes.⁷⁹⁻⁸² Además, las complicaciones se deben a la presencia de los complejos antígeno-anticuerpo en el plasma, los cuales interactúan con los receptores FcγRIIA (CD32a) en la membrana de los neutrófilos y favorecen la formación de las NET, pues bien, el **fostamatinib** es un fármaco que inhibe la vía de activación *Spleen Tyrosine Kinase* (SYK), asociada a estos receptores reduciendo la formación de las NET.⁸³ También, hay estudios controlados en pacientes COVID-19 utilizando la **colchicina**, ya que interfiere en vías inflamatorias inhibiendo la adhesión, movilización, degranulación y quimiotaxis de los neutrófilos. Disminuye las moléculas de adhesión celular, en consecuencia, reduce la migración e interacción de los neutrófilos con las células endoteliales y su reclutamiento al sitio de inflamación. También, previene la polimerización de los microtúbulos inhibiendo la formación del NLRP3 inflamósoma reduciendo en la producción de IL-1β que previene la producción de IL-6 y TNF-α, y también inhibe la producción de ROS y *Nitric Oxide* (NO).^{84,85}

Adicionalmente, se han propuesto el uso de fármacos para bloquear los componentes de las NET como el **alvelestat** que inhibe a la NE involucrada en la inflamación,⁸⁶ la **metformina** que se une a HMGB1 (*High mobility group box 1*) inhibiendo la inflamación,⁸⁷ el **disulfiram** que se une a la gasdermina D inhibiendo su capacidad para causar poros en la membrana y promover la formación de las

NET en pacientes COVID-19 reduciendo la inflamación y daño tisular.⁸⁸

La producción de ROS es crítica ya que favorece la producción de las NET, y se han propuesto el uso de antioxidantes como **N-acetilcisteína** que tiene una función de antioxidante favoreciendo la producción del glutatión reducido que disminuye ROS; y un efecto antiinflamatorio al prevenir la unión del virus SARS-CoV-2 al receptor ACE2 e inhibe la activación del factor transcripcional NF-κB reduciendo la producción de las citoquinas inflamatorias.⁸⁹ Se ha propuesto el uso de la **vitamina D** porque tiene acciones antiinflamatorias al incrementar la producción de IL-10, IL-4, IL-5, y TGF-β, y porque a través de mecanismos antioxidantes reduce el estrés oxidativo y la producción de ROS (Figura 4).⁹⁰

CONCLUSIONES

Los neutrófilos son importantes en la defensa del hospedero; sin embargo, en las infecciones virales como es COVID-19 se asocia a eventos inflamatorios y trombosis. El conocimiento de sus mecanismos de acción ha permitido proponer alternativas terapéuticas que puedan brindar un mejor pronóstico a los pacientes con COVID-19. Mientras que en la tuberculosis e histoplasmosis tienen participación limitada en la resolución de enfermedad.

REFERENCIAS

1. Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S. The cell biology of phagocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:61-98. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132445.

2. Winkler IG, Barbier V, Wadley R, Zannettino ACW, Williams S, Lévesque JP. Positioning of bone marrow hematopoietic and stromal cells relative to blood flow in vivo: serially reconstituting hematopoietic stem cells reside in distinct nonperfused niches. *Blood*. 2010;116(3):375-85.
3. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):377-396. doi: 10.1002/jlb.4mir0220-574rr
4. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*. 2005;22(3):285-294. doi: 10.1016/j.immuni.2005.01.011
5. Ley K, Smith E, Stark MA. IL-17A-producing neutrophil-regulatory Tn lymphocytes. *Immunol Res*. 2006;34(3):229-242. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16891673/>
6. Borregaard N. Neutrophils, from Marrow to Microbes. *Immunity*. 2010;33(5):657-670. doi: 10.1016/j.immuni.2010.11.011.
7. Pérez-Figueroa E, Álvarez-Carrasco P, Ortega E, Maldonado-Bernal C. Neutrophils: Many ways to die. *Front Immunol*. 2021;12:631821. doi: 10.3389/fimmu.2021.631821.
8. Singhal A, Kumar S. Neutrophil and remnant clearance in immunity and inflammation. *Immunology*. 2022;165(1):22-43. doi: 10.1111/imm.13423.
9. Newman SL, Gootee L, Gabay JE, Selsted ME. Identification of constituents of human neutrophil azurophil granules that mediate fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun*. 2000;68(10):5668-5672. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992469/>.
10. Othman A, Sekheri M, Filep JG. Roles of neutrophil granule proteins in orchestrating inflammation and immunity. *FEBS J*. 2022;289(14):3932-3953. doi: 10.1111/febs.15803.
11. Uribe-Querol E, Rosales C. Phagocytosis: Our current understanding of a universal biological process. *Front Immunol*. 2020;11:1066. doi: 10.3389/fimmu.2020.01066.
12. Mylvaganam S, Freeman SA, Grinstein S. The cytoskeleton in phagocytosis and macropinocytosis. *Curr Biol*. 2021;31(10):R619-R632. doi: 10.1016/j.cub.2021.01.036.
13. Gierlikowska B, Stachura A, Gierlikowski W, Demkow U. Phagocytosis, degranulation and extracellular traps release by neutrophils-the current knowledge, pharmacological modulation and future prospects. *Front Pharmacol*. 2021;12: 666732. doi: 10.3389/fphar.2021.666732.
14. DeLeo FR, Allen LH. Phagocytosis and neutrophil extracellular traps. *Fac Rev*. 2020;9:25. doi: 10.12703/r/9-25.
15. Burgener SS, Schroder K. Neutrophil extracellular traps in host defense. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020;12(7): a037028. doi: 10.1101/cshperspect.a037028.
16. Dryden M. Reactive oxygen species: a novel antimicrobial. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):299-303. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.029.
17. da Silva Dantas A. Reactive oxygen species at the interface of host-pathogen interactions. *Cell Microbiol*. 2021;23(6):e13310. doi: 10.1111/cmi.13310.
18. Valenta H, Erard M, Dupré-Crochet S, Nüße O. The NADPH Oxidase and the Phagosome. In: Hallett MH, editor. *Molecular and cellular biology of phagocytosis*. 2020. 153-177 p.
19. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive Oxygen Species and Neutrophil Function. *Annu Rev Biochem*. 2016;85:765-792. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014442.
20. Stoiber W, Obermayer A, Steinbacher P, Krautgartner WD. The role of reactive oxygen species (ROS) in the formation of extracellular traps (ETs) in humans. *Biomolecules*. 2015;5(2):702-723. doi: 10.3390/biom5020702.
21. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134-147. doi: 10.1038/nri.2017.105.
22. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Jyoti A. Neutrophil extracellular traps: Formation and involvement in disease progression. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2018;17(3):208-220.
23. Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: The biology of chromatin externalization. *Dev Cell*. 2018;44(5):542-553. doi: 10.1016/j.devcel.2018.01.019.
24. Ravindran M, Khan MA, Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: Physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules*. 2019;9(8):365. doi: 10.3390/biom9080365.
25. Pilsczek FH, Salina D, Poon KKH, Fahey C, Yipp BG, Sibley CD, et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol*. 2010;185(12):7413-7425. doi: 10.4049/jimmunol.1000675.
26. Rosales C, Lowell CA, Schnoor M, Uribe-Querol E. Neutrophils: Their role in innate and adaptive immunity 2017. *J Immunol Res*. 2017;2017:9748345. doi: 10.1155/2017/9748345.
27. Montaño-Estrada LF, Rendón-Huerta EP. Citocinas. En: Pavón-Romero L, Jiménez-Martínez MC, Garcés-Alvarez ME, editors. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016. 258-297 p.
28. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(8):519-531. doi: 10.1038/nri3024.
29. Cassatella MA, Ostberg NK, Tamassia N, Soehnlein O. Biological roles of neutrophil-derived granule proteins and cytokines. *Trends Immunol*. 2019;40(7):648-664. doi: 10.1016/j.it.2019.05.003.
30. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Citocinas. In: Kuby inmunología. México, D.F.: McGrawHill Education;2014. B1-B6 p.
31. Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, Oh J, Paler-Martinez A, Kim L, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines. *Nat Immunol*. 2022;23(4):532-542. doi: 10.1038/s41590-022-01160-y.
32. Bojalil-Parra R, Massó-Rojas FA, Amezcu-Guerra LM. Inflamación. In: Pavón-Romero L, Jiménez-Martínez M, Garcés-Alvarez M, editors. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016. 106-131 p.
33. Palomino DC, Marti LC. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):469-473. doi: 10.1590/s1679-45082015rb3438.
34. National Library of Medicine. CCL23 [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6368>
35. Bharati S, Podder P, Mondal MRH, Podder P, Kose U. A review on epidemiology, genomic characteristics, spread, and treatments of COVID-19. In: *Data Science for COVID-19. Societal and Medical Perspectives*. Volume 2. Elsevier; 2021. 487-505 p.
36. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (Accessed on 12 January 2023). Available from: <https://covid19.who.int>
37. Iliadi V, Konstantinidou I, Aftzoglou K, Iliadis S, Konstantinidis TG, Tsigalou C. The emerging role of neutrophils in the pathogenesis of thrombosis in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5368. doi: 10.3390/ijms22105368.
38. National Cancer Institute. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cytokine-storm>
39. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine storm in COVID-19: Immunopathogenesis

- and therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144.
40. Maguire D, Woods M, Richards C, Dolan R, Veitch JW, Sim WMJ, et al. Prognostic factors in patients admitted to an urban teaching hospital with COVID-19 infection. *J Transl Med*. 2020;18(1):354. doi: 10.1186/s12967-020-02524-4.
 41. Blanch-Ruiz MA, Ortega-Luna R, Gómez-García G, Martínez-Cuesta MÁ, Álvarez Á. Role of neutrophil extracellular traps in COVID-19 progression: An insight for effective treatment. *Biomedicines*. 2021;10(1):31. doi: 10.3390/biomedicines10010031.
 42. Szturmowicz M, Demkow U. Neutrophil extracellular traps (NETs) in severe SARS-CoV-2 lung disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8854. doi: 10.3390/ijms22168854.
 43. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
 44. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;58:102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
 45. Mulay SR, Linkermann A, Anders HJ. Necroinflammation in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):27-39. doi: 10.1681/asn.2015040405.
 46. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020;9(6): doi: 10.3390/cells9061383.
 47. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(9):515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1.
 48. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
 49. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala VKR, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol*. 2021;93(8):4638-4646. doi: 10.1002/jmv.26990.
 50. World Health Organization. Influenza (Seasonal). 2023. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
 51. Blümel J, Burger R, Drosten C, Groner A, Gürtler L, Heiden M, et al. Influenza virus. *Transfus Med Hemother*. 2008;35(1):42-49. doi: 10.1159/000111480.
 52. Tak T, Rygiel TP, Karnam G, Bastian OW, Boon L, Viveen M, et al. Neutrophil-mediated suppression of influenza-induced pathology requires CD11b/CD18 (MAC-1). *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(4):492-499. doi: 10.1165/rcmb.2017-0021oc.
 53. George ST, Lai J, Ma J, Stacey HD, Miller MS, Mullarkey CE. Neutrophils and influenza: a thin line between helpful and harmful. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):597. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/6/597>
 54. Hartshorn KL. Innate immunity and influenza A virus pathogenesis: Lessons for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:563850. doi: 10.3389/fcimb.2020.563850.
 55. Tang BM, Shojaei M, Teoh S, Meyers A, Ho J, Ball TB, et al. Neutrophils-related host factors associated with severe disease and fatality in patients with influenza infection. *Nat Commun [Internet]*. 2019;10(1):3422. doi: 10.1038/s41467-019-11249-y.
 56. Yi T, Ding W, Hao Y, Cen L, Li J, Shi X, et al. Neutrophil extracellular traps mediate severe lung injury induced by influenza A virus H1N1 in mice coinfecting with *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2022;166:105558. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105558.
 57. Zhu L, Liu L, Zhang Y, Pu L, Liu J, Li X, et al. High level of neutrophil extracellular traps correlates with poor prognosis of severe Influenza A infection. *J Infect Dis*. 2018;217(3):428-437. doi: 10.1093/infdis/jix475.
 58. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. 2022; Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
 59. Rojas-Valles EU, Sánchez-Godínez JY, Bautista-González AI, et al. Biomarcadores exosomales: nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias. *Neumol Cir Torax*. 2021;80(4):269-285. doi: 10.35366/103452.
 60. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
 61. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393(10181):1642-1656. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30308-3.
 62. Muefong CN, Sutherland JS. Neutrophils in tuberculosis-associated inflammation and lung pathology. *Front Immunol*. 2020;11:962. doi: 10.3389/fimmu.2020.00962.
 63. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immun*. 2020;26(4):240-247. doi: 10.1177/1753425919881176.
 64. Herrera MT, Guzmán-Beltrán S, Bobadilla K, Santos-Mendoza T, Flores-Valdez MA, Gutiérrez-González LH, et al. Human pulmonary tuberculosis: Understanding the immune response in the bronchoalveolar system. *Biomolecules*. 2022;12(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36009042/>
 65. Jacobo-Delgado YM, Torres-Juarez F, Rodríguez-Carlos A, Santos-Mena A, Enciso-Moreno JE, Rivas-Santiago C, et al. Retinoic acid induces antimicrobial peptides and cytokines leading to *Mycobacterium tuberculosis* elimination in airway epithelial cells. *Peptides*. 2021;142: 170580. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033876/>
 66. Chai Q, Lu Z, Liu CH. Host defense mechanisms against *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(10):1859-1878. doi: 10.1007/s00018-019-03353-5.
 67. Braian C, Hoge V, Stendahl O. *Mycobacterium tuberculosis*-induced neutrophil extracellular traps activate human macrophages. *J Innate Immun*. 2013;5(6):591-602. doi: 10.1159/000348676
 68. van der Meer AJ, Zeerleder S, Blok DC, Kager LM, Lede IO, Rahman W, et al. Neutrophil extracellular traps in patients with pulmonary tuberculosis. *Respir Res*. 2017;18(1):181. doi: 10.1186/s12931-017-0663-1.
 69. Moreira-Teixeira L, Stimpson PJ, Stavropoulos E, Hadebe S, Chakravarty P, Ioannou M, et al. Type I IFN exacerbates disease in tuberculosis-susceptible mice by inducing neutrophil-mediated lung inflammation and NETosis. *Nat Commun [Internet]*. 2020;11(1): 5566. doi: 10.1038/s41467-020-19412-6.
 70. Gatti A, Ceriani C, De Paschale M, Magnani C, Villa M, Viganò P, et al. Quantification of neutrophil and monocyte CD64 expression: A predictive biomarker for active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(2):196-201. doi: 10.5588/ijtld.19.0147.
 71. Saullo JL, Miller RA. Updates on histoplasmosis in solid organ transplantation. *Curr Fungal Infect Rep*. 2022;16(4):165-178. doi: 10.1007/s12281-022-00441-1.
 72. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomedica*. 2011;31(3):301-304. doi: 10.7705/biomedica.v31i3.597.

73. Valdez AF, Miranda DZ, Guimarães AJ, Nimrichter L, Nosanchuk JD. Pathogenicity & virulence of *Histoplasma capsulatum* - A multifaceted organism adapted to intracellular environments. *Virulence*. 2022;13(1):1900-1919. doi: 10.1080/21505594.2022.2137987.
74. Pitangui N de S, Sardi J de CO, Voltan AR, dos Santos CT, da Silva J de F, da Silva RAM, et al. An intracellular arrangement of *Histoplasma capsulatum* yeast-aggregates generates nuclear damage to the cultured murine alveolar macrophages. *Front Microbiol*. 2016;6:1526. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793172/>
75. Newman SL, Gootee L, Gabay JE. Human neutrophil-mediated fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. Localization of fungistatic activity to the azurophil granules. *J Clin Invest*. 1993;92(2):624-631. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8349801/>
76. Ray SC, Rappleye CA. Flying under the radar: *Histoplasma capsulatum* avoidance of innate immune recognition. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;89:91-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551572/>
77. Puerta-Arias JD, Mejía SP, González A. The role of the Interleukin-17 axis and neutrophils in the pathogenesis of endemic and systemic mycoses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10: 595301. doi: 10.3389/fcimb.2020.595301.
78. Thompson-Souza GA, Santos GMP, Silva JC, Muniz VS, Braga YAV, Figueiredo RT, et al. *Histoplasma capsulatum*-induced extracellular DNA trap release in human neutrophils. *Cell Microbiol*. 2020;22(7): e13195. doi: 10.1111/cmi.13195.
79. Okur HK, Yalcin K, Tastan C, Demir S, Yurtsever B, Karakus GS, et al. Preliminary report of in vitro and in vivo effectiveness of dornase alfa on SARS-CoV-2 infection. *New Microbes New Infect*. 2020;37:100756. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100756.
80. Toma A, Darwish C, Taylor M, Harlacher J, Darwish R. The use of dornase alfa in the management of COVID-19-associated adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021: 8881115. doi: 10.1155/2021/8881115.
81. Weber AG, Chau AS, Egeblad M, Barnes BJ, Janowitz T. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. *Mol Med*. 2020;26(1):91. doi: 10.1186/s10020-020-00215-w.
82. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm*. 2020;2020: 8829674. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343232/>
83. Strich JR, Ramos-Benitez MJ, Randazzo D, Stein SR, Babyak A, Davey RT, et al. Fostamatinib inhibits neutrophils extracellular traps induced by COVID-19 patient plasma: a potential therapeutic. *J Infect Dis*. 2021;223(6):981-984. doi: 10.1093/infdis/jiaa789.
84. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an old drug, new use. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;6(4):137-145. doi: 10.1007/s40495-020-00225-6.
85. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: The case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):550-557. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174.
86. Liu Y, Jiang P, An L, Zhu M, Li J, Wang Y, et al. The role of neutrophil elastase in aortic valve calcification. *J Transl Med [Internet]*. 2022;20(1):167. Available from: doi: 10.1186/s12967-022-03363-1.
87. Horiuchi T, Sakata N, Narumi Y, Kimura T, Hayashi T, Nagano K, et al. Metformin directly binds the alarmin HMGB1 and inhibits its proinflammatory activity. *J Biol Chem [Internet]*. 2017;292(20):8436-8546. doi: 10.1074/jbc.M116.769380.
88. Silva CMS, Wanderley CWS, Veras FP, Gonçalves AV, Lima MHF, Toller-Kawahisa JE, et al. Gasdermin-D activation by SARS-CoV-2 triggers NET and mediate COVID-19 immunopathology. *Crit Care*. 2022;26(1):206. doi: 10.1186/s13054-022-04062-5.
89. Izquierdo-Alonso JL, Pérez-Rial S, Rivera CG, Peces-Barba G. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: Current state of evidence and future directions. *J Infect Public Health*. 2022;15(12):1477-1483. doi: 10.1016/j.jiph.2022.11.009.
90. Abdrabbo M, Birch CM, Brandt M, Cicigoi KA, Coffey SJ, Dolan CC, et al. Vitamin D and COVID-19: a review on the role of vitamin D in preventing and reducing the severity of COVID-19 infection. *Protein Sci*. 2021;30(11):2206-2220. doi: 10.1002/pro.4190.

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



Uso de antioxidantes en pacientes con tuberculosis

Use of antioxidants in patients with tuberculosis

Marcos Emiliano Reyes-Lazcano,*[‡] Dora Rosete-Olvera,* Silvia Guzmán-Beltrán*

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

[‡]Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla.

RESUMEN. La tuberculosis es un problema de salud pública, datos de la Organización Mundial de la Salud mencionan que una cuarta parte de la población está infectada, pero sólo de 5 a 10% desarrollará la tuberculosis activa. Cuando el patógeno entra al hospedero se inducen los mecanismos de defensa activando el sistema inmune, promoviendo la eliminación de las micobacterias. La interacción de las células con el patógeno activa la liberación de citocinas y se induce la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Sin embargo, una respuesta continua y exacerbada conlleva estrés oxidante e inflamación crónica en el tejido pulmonar, produciendo daño celular y tisular. A pesar de tener una terapia antituberculosis establecida, las micobacterias presentan mecanismos de defensa para evadir la respuesta inmune del hospedero, lo que le permite sobrevivir por décadas. La persistencia del patógeno contribuye al desarrollo de resistencia a los fármacos de primera línea, aumentando la tasa de mortalidad. Actualmente varios estudios han demostrado que el uso de antioxidantes como las vitaminas A, C y E, así como el N-acetilcisteína y algunos oligoelementos como el zinc y el selenio son utilizados como terapia complementaria junto con los fármacos antituberculosos, mejorando la salud del paciente. Los antioxidantes contrarrestan el estado de oxidación, disminuyen la respuesta inflamatoria exacerbada en el hospedero y potencian la eficacia de los antibióticos de primera línea. El objetivo de esta revisión es evidenciar el efecto benéfico de diversos antioxidantes en estudios clínicos, con el fin de proponer su uso como terapia complementaria.

Palabras clave: tuberculosis, estrés oxidante, inflamación, antioxidantes.

Abreviaturas:

ATRA = ácido transretinoide.
ERN = especies reactivas de nitrógeno.
ERO = especies reactivas de oxígeno.
GSH = glutatión.
GSNO = S-nitrosoglutatión.
IFN- γ = interferón gamma.

ABSTRACT. Tuberculosis is a public health problem, statistics from the World Health Organization mentions that a quarter of the population is infected, but only 5 to 10% may develop the active tuberculosis. This infection mainly affects the lungs but can spread to other organs. When the pathogen enters the host, defense mechanisms are induced which activates the immune system and promotes the elimination of mycobacteria. The interaction of immune cells with the pathogen activates the release of cytokines and the production of reactive oxygen and nitrogen species. However, a continuous and exacerbated response leads to oxidative stress and chronic inflammation in the lung tissue, producing cellular and tissue damage. Despite having established anti-tuberculosis treatment, mycobacteria have defensive mechanisms to evade the host's immune response that permits them to survive for decades. The persistence of the pathogen contributes to the development of resistance to first-line drugs, increasing the mortality rate. Currently, several studies have shown that the use of antioxidants such as: vitamins A, C, and E, other than N-acetyl cysteine and some trace elements such as zinc and selenium used as complementary therapy together with anti-tuberculosis drugs improve the patient health. Antioxidants counteract the oxidation state, reduce the exacerbated inflammatory response in the host and enhance the effectiveness of first-line antibiotics. The objective of this review is to demonstrate the beneficial effect of various antioxidants in clinical studies to propose their use as complementary therapy.

Keywords: tuberculosis, oxidant stress, inflammation, antioxidants.

IL = interleucinas.
MDA = malondialdehído.
NAC = N-acetilcisteína.
NF- κ B = núcleo del factor nuclear kappa.
NK = *natural killer*.
PKC = proteína quinasa C.
TNF- α = factor de necrosis tumoral-alfa.
UI = unidades internacionales.

Correspondencia:

Dra. Silvia Guzmán-Beltrán

Departamento de Microbiología en Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Correo electrónico: sguzman@iner.gob.mx

Recibido: 07-XI-2023; aceptado: 16-V-2024.

Citar como: Reyes-Lazcano ME, Rosete-Olvera D, Guzmán-Beltrán S. Uso de antioxidantes en pacientes con tuberculosis. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (3):174-182. <https://dx.doi.org/10.35366/116816>

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, se transmite por vía aérea, esto sucede cuando una persona con tuberculosis tose, estornuda o escupe, porque genera gotitas de Flügge que contienen micobacterias. De acuerdo con datos reportados por la Organización Mundial de la Salud, se estima que un cuarto de la población mundial está infectada por esta bacteria, pero sólo de 5-10% desarrollará signos y síntomas. En 2021, se registraron 10.6 millones de casos en todo el mundo.

La tuberculosis afecta principalmente a los pulmones, pero puede afectar otros sitios del cuerpo, cuando la micobacteria ingresa al tejido pulmonar, las células presentadoras de antígeno liberan interleucinas (IL) -6 y -12, seguido de la producción de interferón gamma (IFN- γ), IL-23, IL-1 β e IL-17 por parte de los linfocitos, lo que provoca la activación de los macrófagos, que a su vez producen factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), y promueven la eliminación de las micobacterias intracelulares. Los macrófagos inducen la producción de péptidos y proteínas antimicrobianas, así como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN) como mecanismo de defensa.¹ Cuando la producción de ERO y ERN es continua y exacerbada, conduce a una inflamación crónica en el tejido pulmonar creando estrés oxidante, necrosis y cavitaciones en el tejido pulmonar.² Las micobacterias que logran evadir la respuesta inmune penetran a los macrófagos no infectados y se replican dentro de éstos, formando un granuloma en los pulmones.³

En la mayor parte del mundo, el tratamiento estándar para la tuberculosis pulmonar consiste en un esquema de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por dos meses como fase intensiva.⁴ Posteriormente, sigue la fase de mantenimiento que consiste en un esquema de isoniacida y rifampicina por cuatro meses. En esta fase se toma el esquema de tres días a la semana.⁵ A pesar de ser un tratamiento eficaz para la tuberculosis sensible, se ha demostrado que dichos fármacos también pueden producir estrés oxidante.^{6,7}

Se ha demostrado que los pacientes con tuberculosis presentan un estado oxidante e inflamatorio crónico antes y durante la terapia antituberculosis al menos en los primeros dos meses de tratamiento. Se han detectado diversos productos de oxidación en pacientes con tuberculosis, por ejemplo: el peróxido de hidrógeno (H₂O₂)⁸ y los lipoperóxidos como el malondialdehído (MDA) y el 8-isoprostano.² También se ha observado disminución en enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, la catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa,⁹ así como moléculas antioxidantes como el glutatión (GSH),¹⁰ la vitamina A, C y E.¹¹

Se ha evidenciado que niveles altos de ERO y ERN en pacientes con tuberculosis pulmonar ocasiona una disminu-

ción en la respuesta inmune y en la capacidad antioxidante, lo que contribuye a una inflamación exacerbada que lleva a una disfunción pulmonar.⁹ Además, se ha reportado que el aumento en la lipoperoxidación altera el perfil lipídico de los pacientes, lo cual ocasiona disminución de los niveles de colesterol total. El colesterol es esencial para el funcionamiento adecuado del sistema inmunológico.¹² Los linfocitos requieren colesterol para llevar a cabo correctamente su función (induce la diferenciación y su efecto citotóxico).¹³ Los macrófagos también requieren colesterol para la función fagocítica, la motilidad celular, la exocitosis y la endocitosis.¹⁴ Por ello, la disminución del colesterol por lipoperoxidación provoca disfunción en las células inmunes durante la tuberculosis.

Los principales efectores de este aumento de ERO y ERN son los macrófagos infectados que generan estallido respiratorio; posteriormente, como estas moléculas no son neutralizadas de manera adecuada, conducen al estrés oxidante que conlleva daño celular afectando al ADN, a la membrana lipídica y a las proteínas.⁹ Los antioxidantes son sustancias que pueden contrarrestar el estrés oxidante y evitar el daño celular y tisular.

El objetivo de esta revisión es evidenciar en estudios clínicos los efectos sinérgicos/potenciadores de seis antioxidantes principales como son la vitamina A, C, E, N-acetilcisteína (NAC), selenio (Se) y zinc (Zn), como terapia complementaria al esquema antituberculosis (Figura 1).

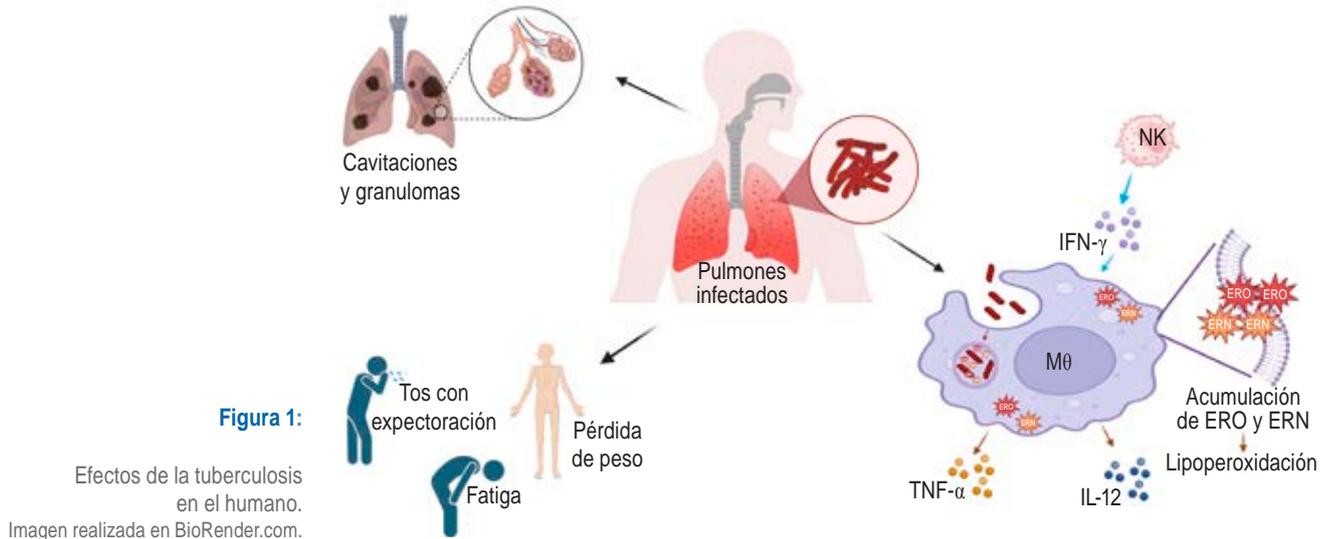
LOS ANTIOXIDANTES DISMINUYEN EL DAÑO PULMONAR EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS

Uso de vitaminas con actividad antioxidante

Vitamina A

La vitamina A es una molécula liposoluble, que se obtiene por la dieta a través de productos de origen animal en forma de vitamina A (retinol y sus derivados) o como provitamina A (carotenoides) de origen vegetal, caracterizado por una estructura de cadena isoprenoide insaturada.¹⁵ Tiene diversas funciones en el cuerpo humano; una de ellas es mantener la homeostasis de los tejidos epiteliales y las mucosas, a través de su metabolito, el ácido retinoico formado a partir del retinol¹⁶ (forma circulante de la vitamina A). Las principales moléculas bioactivas son los derivados oxidados 11-cis-retinal y el ácido transretinoide (ATRA, por sus siglas en inglés).¹⁵ El ATRA favorece al sistema inmune, promoviendo la diferenciación y la función de células inmunitarias (principalmente células T y B).¹⁷

La deficiencia de vitamina A se asocia a un índice alto de infecciones, particularmente infecciones respiratorias, que contribuye a la morbilidad y a la mortalidad.¹⁸ Con



relación a esto, se demostró en un modelo *in vivo* que las células epiteliales obtenidas de secreciones nasofaríngeas de pacientes pediátricos con deficiencia en vitamina A presentan mayor adherencia bacteriana sobre la superficie celular, después de 15 horas de coincubación de las células epiteliales con *Klebsiella pneumoniae*, lo cual representa un factor de riesgo para adquirir una infección respiratoria.¹⁸

En un estudio clínico realizado en Indonesia, se formaron dos grupos de 15 pacientes cada uno, el grupo control sólo recibió tratamiento antituberculosis, mientras que el otro grupo adicionalmente recibió terapia complementaria con vitamina A. Se demostró que los pacientes con terapia complementaria disminuyeron la carga bacteriana ya que, en el análisis de las baciloscopias, los pacientes negativizan en 2.4 semanas posterior a la suplementación con vitamina A, en comparación del grupo placebo que dieron negativo hasta 4.1 semanas en promedio.¹⁹

En otro estudio, hacen una comparación del grupo placebo con el grupo que recibe terapia complementaria con vitamina A, a una dosis diaria de 5,000 UI (unidades internacionales) por vía oral y Zn con una dosis diaria de 15 mg por vía oral por seis meses. Se demostró que el uso de estos antioxidantes mejora la eficacia de los fármacos antituberculosis. Además, los pacientes con terapia complementaria al cabo de dos semanas negativizaron la baciloscopia hasta en 23% (n = 40 pacientes) en comparación con el grupo placebo con 13%.²⁰ Otro aspecto que mejoró a los dos meses fue la disminución en el tamaño de las cavitaciones analizadas en la radiografía de tórax, además que aumentaron 5% de su peso corporal. Adicionalmente, a los seis meses de tratamiento complementario tuvieron una ganancia de 16.7% de su peso corporal inicial²⁰ (Figura 2).

Vitamina C

La vitamina C o ácido ascórbico es una molécula hidrosoluble, es una lactona de seis carbonos del ácido 2-ceto-L-glucónico, posee una agrupación endiol (dos grupos hidroxilo en los extremos de un doble enlace entre C2 y C3).²¹

La vitamina C posee un papel importante en el sistema inmunológico, ya que induce la actividad microbicida, la migración celular, la fagocitosis y la generación de trampas extracelulares en neutrófilos, induce la diferenciación de células *natural-killer*,²² incrementa la proliferación de los linfocitos.²³

En estudios *in vivo*, la vitamina C mantiene el equilibrio redox intracelular, pues utiliza al ascorbato como receptor de electrones, neutralizando a varias ERO como superóxidos, radicales hidroxilos, oxígeno en singulete y ácido hipocloroso, generados por la respiración metabólica y la fosforilación oxidativa mitocondrial.²³ Su capacidad antioxidante se alcanza con una dosis fisiológica entre 75-120 mg/día.²⁴

Se ha demostrado que los niveles de la vitamina C y E, así como la glutatión reductasa se encuentran disminuidos durante la infección por tuberculosis.¹¹ En un estudio realizado en la India, demostraron que al utilizar la vitamina C como coadyuvante, los pacientes mostraron aumento significativo en el porcentaje de hemoglobina (% Hb) con 53.5% al final de seis meses, también aumentaron de peso en 5% a los dos meses y 13.1% a los seis meses con respecto a la media inicial. Asimismo, aumentaron los niveles basales de vitamina C y colesterol en comparación al grupo que sólo recibió tratamiento antituberculosis al final de seis meses de terapia.²⁵ De hecho, se ha demostrado que la administración combinada de las vitamina C y E con los medicamentos antituberculosis potencian la eficacia del tratamiento²⁶ (Figura 3).

Vitamina E

La vitamina E es una molécula liposoluble, que contiene ocho isómeros: cuatro tocoferoles (α -, β -, γ -, y δ -tocoferol) y cuatro tocotrienoles (α -, β -, γ -, y δ -tocotrienoles), su nombre depende del número y localización de los grupos metilo en el anillo de cromanol, los tocotrienoles tienen una cadena lateral isoprenoide, mientras que los tocoferoles tienen una cadena fitílica.²⁷

La vitamina E es un importante antioxidante, que se encuentra principalmente en las membranas celulares, tiene una función protectora en contra de la lipoperoxidación,

puesto que la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad provoca un aumento en la captación de colesterol por los macrófagos, aumentando los productos de lipoperoxidación y estimulando los procesos ateroscleróticos.²⁷ Por ello, la función protectora de la vitamina E desempeña su papel esencial al disminuir los radicales libres de la membrana, evitando el flujo al citoplasma y daño intracelular.²⁸ Se ha demostrado que la vitamina E inhibe la actividad de la proteína quinasa C (PKC) al aumentar la desfosforilación de PKC- α mediante la activación de la proteína fosfatasa A2, lo cual genera que se inhiba la agregación plaquetaria, se reduce la proliferación de macrófagos, neutrófilos y células

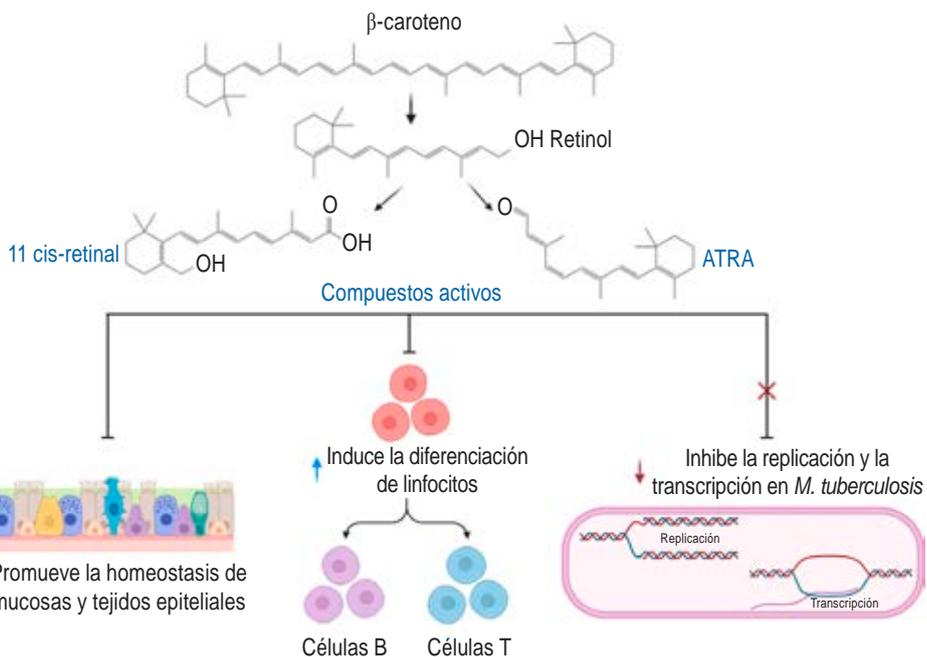


Figura 2:

Efecto de la vitamina A durante la tuberculosis. El 11 cis-retinal y el ATRA (ácido transretinoico) son compuestos activos derivados del retinol. Estos compuestos permiten la homeostasis de mucosas y tejidos epiteliales durante una infección, promueve la diferenciación de linfocitos e inhibe la replicación y la transcripción bacteriana. Imagen realizada en BioRender.com.

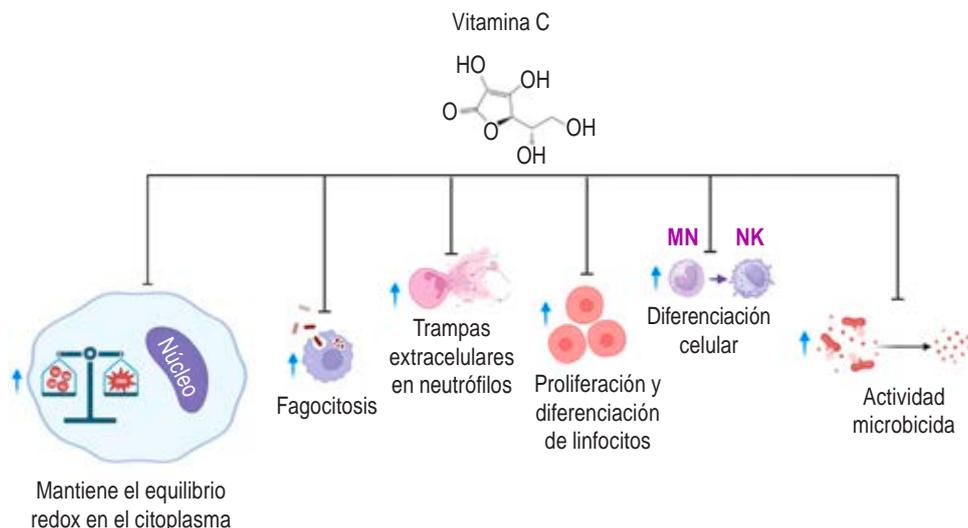
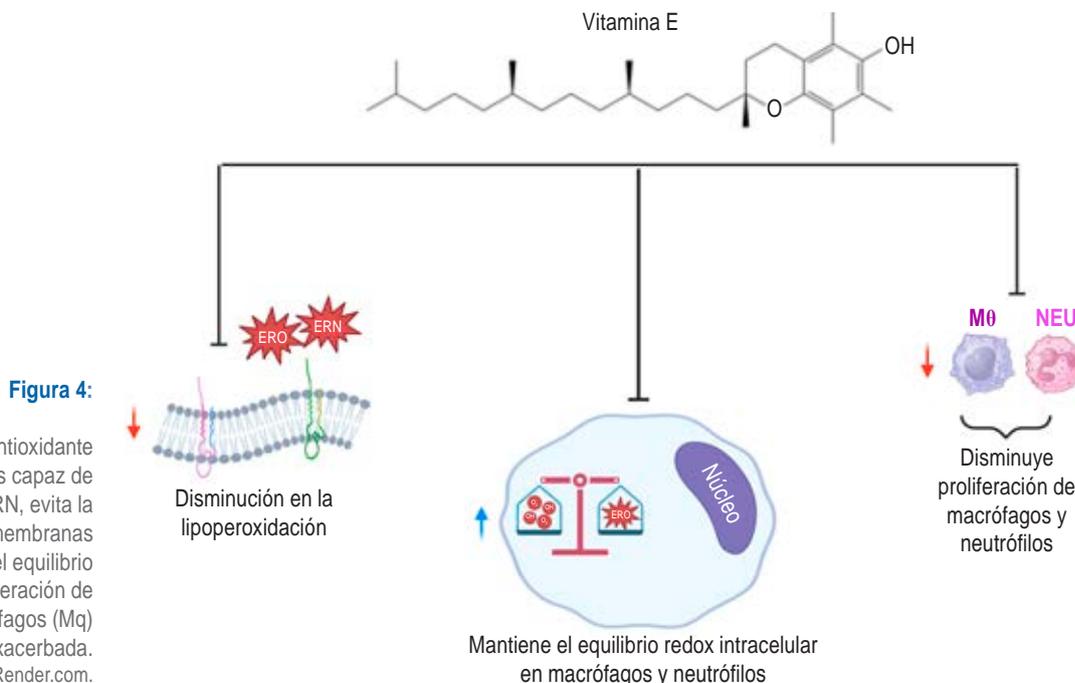


Figura 3:

Efecto celular de la vitamina C durante la tuberculosis. La vitamina C mantiene el equilibrio redox intracelular, induce fagocitosis y la generación de trampas extracelulares de DNA en neutrófilos. Además, promueve la diferenciación de las células NK e inhibe el crecimiento bacteriano. Imagen realizada en BioRender.com.



del músculo liso vascular. También se ha observado una disminución en la producción de superóxido en neutrófilos y macrófagos.²⁹

En un estudio realizado en la India, se determinó el efecto benéfico de la vitamina E como terapia complementaria en pacientes con tuberculosis durante seis meses, demostraron que al utilizar la vitamina E como coadyuvante, aumenta significativamente el porcentaje de hemoglobina (% Hb) con 40.7% al final de seis meses. Los pacientes aumentaron de peso 6.6% a los dos meses y 16.6% a los seis meses con respecto a la media inicial. También incrementaron los niveles basales de vitamina E y colesterol en comparación al grupo control que sólo recibió tratamiento antituberculosis al final de seis meses de terapia.²⁵

En otro estudio de casos y controles, el grupo tratado con terapia antituberculosis que recibió vitamina E como terapia complementaria, en una dosis de 140 mg vía oral de forma diaria por dos meses, mostraron disminución significativa de 63% en los niveles de la velocidad segmentaria globular, con respecto a su valor inicial, en comparación con el grupo control que disminuyó 34.5%. También hubo aumento significativo de 29% en los niveles séricos de vitamina E con respecto a su valor inicial, mientras que el grupo control aumentó 4.9%. Por otro lado, para determinar los niveles de oxidación en los pacientes, analizaron la concentración de MDA, mostrando que a los dos meses de tratamiento hubo disminución a 40% con respecto a su valor inicial en comparación al grupo control que disminuyó a 13.3%.²⁸

Es importante mencionar que la dosificación de la vitamina C y E no se ha estandarizado con base en su toxicidad,

por lo que se necesita establecer la dosis óptima para su administración en pacientes con tuberculosis, para que puedan ser aplicadas de forma estandarizada como terapia complementaria (Figura 4).

N-acetilcisteína (NAC)

Es un antioxidante que neutraliza directamente a las ERO y es precursor e inductor del GSH endógeno.³⁰ Desempeña un papel crucial en la defensa celular contra el estrés oxidante por medio de la estimulación del GSH. NAC aumenta los niveles de GSH en los macrófagos, esto induce la formación de la S-nitrosoglutatión (GSNO).³¹ La GSNO es un generador endógeno del óxido nítrico. Este último tiene efecto antibacteriano directo, generando estrés oxidante en la micobacteria y dañando sus constituyentes celulares.³²

Se ha demostrado que NAC disminuye la respuesta de citocinas tipo TH2,³¹ reduce la producción de IL-4 y la respuesta humoral.³³ En otro estudio, NAC favorece la respuesta TH1, induce la producción de IFN- γ , contribuye al control de la replicación de las micobacterias y mejora la eficacia de los fármacos antituberculosis.³¹

En un estudio realizado en la India en pacientes con tuberculosis con terapia coadyuvante con NAC, a una dosis diaria de 600 mg por vía oral por dos meses, se demostró que después de tres semanas los pacientes mostraron una recuperación significativa, ya que 95.83% fueron negativos en las baciloscopias y hubo disminución de 87% en la infiltración pulmonar en comparación con el grupo placebo con 58.35 y 33%, respectivamente.³¹

En otro estudio realizado en Brasil, emplearon NAC como terapia complementaria a una dosis de 600 mg por vía oral dos veces al día por ocho semanas, mostraron que 61.1% de los pacientes con NAC negativizan la baciloscopia en comparación con 33.3% en el grupo control. Con respecto al análisis radiológico, 45% del grupo que recibió NAC mejoró la imagen radiológica en comparación con 30.8% del grupo control, sin presentar efectos adversos significativos.³⁴

En un estudio realizado en Irán, evaluaron el efecto hepatoprotector de NAC en dos grupos de pacientes: el control, que sólo recibió terapia antituberculosis, y el otro grupo con suplementación con NAC, a una dosis de 600 mg por vía oral dos veces al día por dos semanas. Midiéron dos enzimas marcadoras de daño hepático: la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa. Al inicio no hubo diferencias significativas, pero en la semana uno y dos el grupo control aumentó significativamente ambas enzimas. Este grupo desarrolló 37.5% de hepatotoxicidad por la terapia antituberculosis, mientras que el grupo suplementado con NAC mantuvo sus valores constantes de ambas enzimas evitando daño al hígado³⁵ (Figura 5).

Selenio (Se)

Es un oligoelemento esencial, ya que interactúan con proteínas en forma de cofactores; el selenio se incorpora cotraduccionalmente a la cadena polipeptídica como parte del aminoácido selenocisteína, formando selenoproteínas, las cuales tienen funciones esenciales en la célula.³⁶

Diversas selenoproteínas participan en la activación, la proliferación y la diferenciación de células involucradas en la respuesta inmune innata y adaptativa. También participan en la regulación inmunológica, la cual es crucial para

prevenir inflamación exacerbada.³⁷ Se ha demostrado que diversas enzimas antioxidantes contienen selenocisteína, tales como glutatión peroxidasa y las tiorredoxinas sintetasas y cuya función dependen de los niveles de Se. De hecho, se ha sugerido una relación entre la deficiencia de Se con mayor susceptibilidad a adquirir tuberculosis.³⁸

En estrategias nuevas para erradicar las cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, se ha recurrido a la nanomedicina, principalmente a la administración de nanopartículas metálicas con selenio.³⁹ Se ha propuesto al selenio como terapia complementaria, ya que posee diversos mecanismos de acción, se ha sugerido que tiene efecto bactericida, pues afecta la envoltura celular de la micobacteria, lo que facilita la incorporación de los antibióticos al citoplasma, evita la permanencia en el fagosoma y facilita la fusión fagosoma-lisosomal de *Mycobacterium tuberculosis*, activando el sistema bactericida del macrófago e induciendo la autofagia mediante señalización PI3K/Akt/mTOR.³⁹

En un estudio clínico doble ciego realizado en Tanzania, se reclutaron 887 pacientes con tuberculosis pulmonar, se asignaron en dos grupos: el grupo placebo conformado por 471 pacientes y el grupo con terapia complementaria conformado por 416 pacientes, donde se usó una dosis de 100 µg de Se; después de un mes de tratamiento, los pacientes redujeron significativamente en 45% el riesgo de reinfección durante el resto del tratamiento. Además, se redujo el fracaso al tratamiento hasta en 34%.⁴⁰ En otro estudio en Pakistán, se reclutaron 80 pacientes con tuberculosis pulmonar de recién diagnóstico (no mayor a dos meses), se dividieron de forma aleatoria en dos grupos: el control y el suplementado con 40 pacientes cada uno. El grupo suplementado con Se, a una dosis de 100 µg/día por vía oral por seis meses, demostró disminución significativa

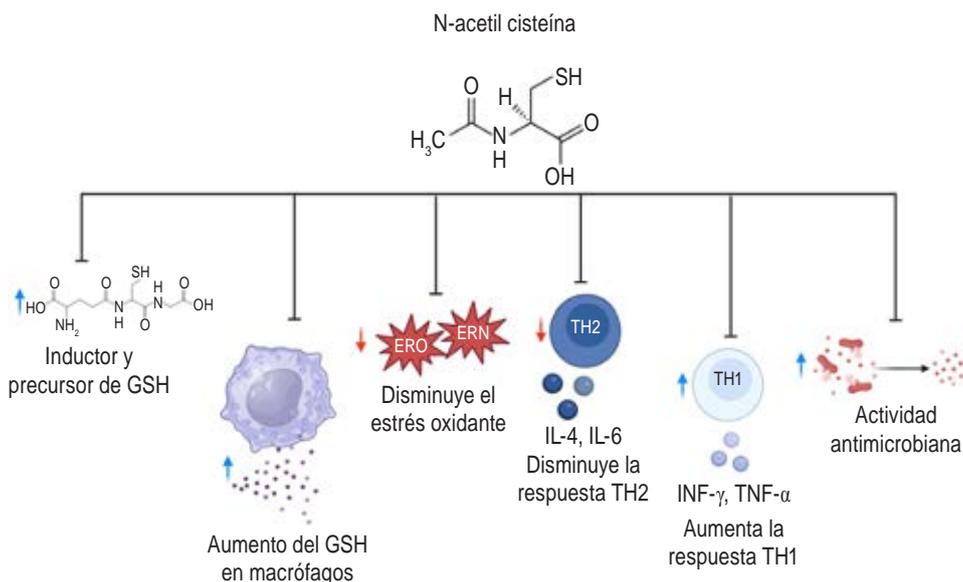


Figura 5:

Modo de acción antioxidante de la N-acetilcisteína. El mecanismo principal es inducir la producción de glutatión endógeno en los macrófagos y neutralizar directamente a las ERO y ERN. Disminuye la respuesta TH2 e induce la respuesta TH1 generando un efecto bactericida e induciendo INF-γ y TNF-α. Imagen realizada en BioRender.com.

en el recuento de leucocitos en comparación con el grupo placebo, demostrando el control de la infección. Además, se evidenció que la concentración de Se en sangre aumentó significativamente hasta en 106% en comparación con el grupo control que sólo aumentó 6.1%. Con respecto al estado de oxidación, los niveles de MDA disminuyeron hasta en 25.3% en el grupo suplementado, en comparación con el grupo placebo que disminuyó 17.8% sus niveles séricos.⁴¹ Con base en lo anterior, el Se es un suplemento idóneo durante el tratamiento de tuberculosis.

Zinc (Zn)

Es un oligoelemento esencial que desempeña un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos, como la función inmunitaria y la cicatrización de heridas. Se sabe que interviene en el desarrollo y la función de las células inmunitarias, participa en la supervivencia, proliferación y diferenciación de monocitos, células polimorfonucleares, *natural killer* (NK), así como de linfocitos T y B.⁴²

El Zn es un componente esencial de las vías de transducción de señales que eliminan patógenos y conducen a la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, también participa en la modulación de la respuesta proinflamatoria al inhibir la translocación al núcleo del factor nuclear kappa (NF-κB), un factor de transcripción que induce la respuesta proinflamatoria.⁴³

En varios estudios demostraron que el Zn tiene una función esencial en el metabolismo de la vitamina A, pues en pacientes con tuberculosis, los niveles séricos de Zn se encuentran disminuidos, afectando la absorción intestinal del retinol.⁴⁴ Sin embargo, al recibir vitamina A (5,000 UI) y Zn (15 mg) como terapia complementaria en pacientes con tuberculosis después de dos meses de tratamiento, los pacientes mejoraron su estado clínico significativamente, la baciloscopia negativizó el número y el tamaño de las cavitaciones disminuyeron significativamente.⁴⁵ En un estudio en la India, se demostró que al recibir terapia complementaria con Zn hubo mejoría clínica, los pacientes aumentaron de peso y hubo una conversión negativa en la baciloscopia analizada en el esputo.⁴⁶

CONCLUSIONES

Con base en los estudios realizados en diferentes países, se demostró que los pacientes que usan antioxidantes mejoran la sintomatología, aumentan de peso de forma significativa y mejoran su salud en comparación con los pacientes que sólo reciben su terapia antituberculosis. El uso de antioxidantes disminuye el daño pulmonar, ya que es posible reducir el área y el tamaño de las cavitaciones que se generan por la infección. Además, el paciente deja de ser bacilífero más rápidamente en comparación con los pacientes que

no reciben antioxidantes, esto evita la propagación de las micobacterias a personas que se encuentran en contacto estrecho con el paciente.

En cuanto al estado proinflamatorio y al desequilibrio en el estado redox, se demostró que los antioxidantes contribuyen a la homeostasis tempranamente, ya que disminuyen el estado inflamatorio exacerbado, así como el estado de oxidación, disminuyen considerablemente la concentración de los lipoperóxidos y aumentan el nivel de antioxidantes endógenos como el glutatión.

REFERENCIAS

1. Ravesloot-Chavez MM, Van Dis E, Stanley SA. The innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:611-637. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-010426.
2. Guzmán-Beltrán S, Carreto-Binaghi LE, Carranza C, Torres M, Gonzalez Y, Muñoz-Torrico M, et al. Oxidative stress and inflammatory mediators in exhaled breath condensate of patients with pulmonary tuberculosis. A pilot study with a Biomarker Perspective. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(10):1572. doi: 10.3390/antiox10101572.
3. Vázquez RN, Stewart LG, Quesada LL, Falcón AY. Evasión de la respuesta inmune: una lección del *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Arch Med Camagüey*. 2015;19(4):419-427. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400014&lng=es&tng=es
4. Soler N. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar: estado actual. *Med Integr*. 2001;38(5): 232-239. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-tratamiento-tuberculosis-pulmonar-estado-actual-13018827>
5. Caruso E, Mangan JM, Maiuri A, Bouwkamp B, DeLuca N. Tuberculosis testing and latent tuberculosis infection treatment practices among health care providers - United States, 2020-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(44):1183-1189. doi: 10.15585/mmwr.mm7244a2.
6. Hou W, Nsengimana B, Yan C, Nashan B, Han S. Involvement of endoplasmic reticulum stress in rifampicin-induced liver injury. *Front Pharmacol*. 2022;13:1022809. doi: 10.3389/fphar.2022.1022809.
7. Preziosi P. Isoniazid: metabolic aspects and toxicological correlates. *Curr Drug Metab*. 2007;8(8): 839-851. doi: 10.2174/138920007782798216.
8. Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Nogueira B, Akrami KM, Andrade BB. The interplay between systemic inflammation, oxidative stress, and tissue remodeling in tuberculosis. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(6):471-485. doi: 10.1089/ars.2020.8124.
9. Vidhya R, Rathnakumar K, Balu V, Pugalendi KV. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in pulmonary tuberculosis patients before and after anti-tubercular therapy. *Indian J Tuberc*. 2019;66(3):375-381. doi: 10.1016/j.ijtb.2018.11.002.
10. Parchwani D, Singh SP, Patel D. Total antioxidant status and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis. *Natl J Community Med*. 2011;2(2):225-228. Available in: <https://njcmindia.com/index.php/file/article/view/1886#:~:text=https%3A/njcmindia.com/index.php/file/article/view/1886>
11. Vijayamalini M, Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Cell Biochem Funct*. 2004;22(1):19-22. doi: 10.1002/cbf.1039.

12. Pérez-Guzmán C, Vargas MH. Hypocholesterolemia: a major risk factor for developing pulmonary tuberculosis? *Med Hypotheses*. 2006;66(6):1220-1230. doi: 10.1016/j.mehy.2005.12.041.
13. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H. La hipocolesterolemia: un hallazgo frecuente que se asocia a la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2002;15(1):7-11.
14. Parivakkam Mani A, K S, K DK, Yadav S. Assessment of lipid profile in patients with pulmonary tuberculosis: an observational study. *Cureus*. 2023;15(5):e39244. doi: 10.7759/cureus.39244.
15. Carazo A, Macáková K, Matousová K, Krcmová LK, Protti M, Mladenka P. Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients*. 2021;13(5):1703. doi: 10.3390/nu13051703.
16. Roche FC, Harris-Tryon TA. Illuminating the role of vitamin A in skin innate immunity and the skin microbiome: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(2):302. doi: 10.3390/nu13020302.
17. Podell BK, Aibana O, Huang CC, DiLisio JE, Harris MC, Ackart DF, et al. The impact of vitamin A deficiency on tuberculosis progression. *Clin Infect Dis*. 2022;75(12):2178-2185. doi: 10.1093/cid/ciac326.
18. Chandra RK. Increased bacterial binding to respiratory epithelial cells in vitamin A deficiency. *BMJ*. 1988;297(6652):834-835. doi: 10.1136/bmj.297.6652.834.
19. Sari DK, Marpaung AP, Siagian P, Arrasyid NK. Vitamin A supplementation in pulmonary tuberculosis patients on acceleration of Sputum conversion in Medan city. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(20):3505-3508. doi: 10.3889/oamjms.2019.688.
20. Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):720-727. doi: 10.1093/ajcn/75.4.720.
21. Oro JR de X, Donnamaría MC. Acción farmacológica, biofísicoquímica y estructura dinámica de la vitamina C. *Acta Farm Bonaerense*. 2006;25(1):145-154. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/6814>
22. Mauro-Martín IS, Garicano-Vilar E. Papel de la vitamina C y los β -glucanos sobre el sistema inmunitario. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2015;19(4):238-245. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.14306/renhyd.19.4.173>
23. Leelahavanichkul A, Somporn P, Bootprapan T, Tu H, Tangtanatakul P, Nuengjumng R, et al. High-dose ascorbate with low-dose amphotericin B attenuates severity of disease in a model of the reappearance of candidemia during sepsis in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(3):R223-R234. doi: 10.1152/ajpregu.00238.2014.
24. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two faces of vitamin C-Antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*. 2020;12(5):1501. doi: 10.3390/nu12051501.
25. Madhavi M, Samudram P, Kumar AH, Victor L. Effect of antioxidant vitamins C and E supplementation on its plasma levels and on lipid profile in pulmonary tuberculosis patients. *Am J Infect Dis*. 2009;5(3):263-272. doi: 10.3844/ajidsp.2009.263.272.
26. Vilcheze C, Kim J, Jacobs WR Jr. Vitamin C potentiates the killing of *Mycobacterium tuberculosis* by the first-line tuberculosis drugs isoniazid and rifampin in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3):e02165-e02117. doi: 10.1128/aac.02165-17.
27. Miyazawa T, Burdeos GC, Itaya M, Nakagawa K, Miyazawa T. Vitamin E: regulatory redox interactions. *IUBMB Life*. 2019;71(4):430-441. doi: 10.1002/iub.2008.
28. Seyedrezazadeh E, Ostadrahimi A, Mahboob S, Assadi Y, Ghaemmagami J, Pourmogaddam M. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. *Respirology*. 2008;13(2):294-298. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x.
29. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*. 2018;10(11):1614. doi: 10.3390/nu10111614.
30. Gillissen A. Actualizan el uso terapéutico de la N-Acetilcisteína y los mecanismos de acción involucrados. *Pneumologie*. 2011;65(9):549-557.
31. Mahakalkar SM, Nagrale D, Gaur S, Urade C, Murhar B, Turankar A. N-acetylcysteine as an add-on to directly observed therapy short-I therapy in fresh pulmonary tuberculosis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Perspect Clin Res*. 2017;8(3):132-136. doi: 10.4103/2229-3485.210450.
32. Qian H, Ye Z, Pi L, Ao J. Roles and current applications of S-nitrosoglutathione in anti-infective biomaterials. *Mater Today Bio*. 2022;16:100419. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100419.
33. Hernández AS. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009;5(1):1-5. doi: 10.1016/j.reuma.2008.11.012.
34. Safe IP, Lacerda MVG, Printes VS, Praia Marins AF, Rebelo Rabelo AL, Costa AA, et al. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: An open-label, randomized, phase II trial (RIPENACTB Study). *PLoS One*. 2020;15(6):e0235381. doi: 10.1371/journal.pone.0235381.
35. Baniyasi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(10):1235-1238. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.
36. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-dependent antioxidant enzymes: actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(5):66. doi: 10.3390/antiox7050066.
37. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705-743. doi: 10.1089/ars.2011.4145.
38. Muzemba BA, Mbendi NC, Ngatu NR, Suzuki T, Wada K, Ikeda S. Serum selenium levels in tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;50:257-262. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.07.008.
39. Ifijen IH, Atoe B, Ekun RO, Ighodaro A, Odiachi IJ. Treatments of *Mycobacterium tuberculosis* and *Toxoplasma gondii* with selenium nanoparticles. *Bionanoscience*. 2023;13(1):249-277. doi: 10.1007/s12668-023-01059-4.
40. Villamor E, Mugusi F, Urassa W, Bosch RJ, Saathoff E, Matsumoto K, et al. A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2008;197(11):1499-1505. doi: 10.1086/587846.
41. Hussain MI, Ahmed W, Nasir M, Mushtaq MH, Sheikh AA, Shaheen AY, et al. Immune modulatory and anti-oxidative effect of selenium against pulmonary tuberculosis. *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(2 Supplementary):779-784.
42. Bonaventura P, Benedetti G, Albaredo F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):277-285. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008.

43. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624.
44. Ali W, Ahmad I, Srivastava VK, Prasad R, Kushwaha RA, Saleem M. Serum zinc levels and its association with vitamin A levels among tuberculosis patients. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5(1):130-134. doi: 10.4103/0976-9668.127310.
45. Visser ME, Grewal HM, Swart EC, Dhansay MA, Walzl G, Swanevelder S, et al. The effect of vitamin A and zinc supplementation on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):93-100. doi: 10.3945/ajcn.110.001784.
46. Lawson L, Thacher TD, Yassin MA, Onuoha NA, Usman A, Emenyonu NE, et al. Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2010;15(12):1481-1490. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02638.x.

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



Osteomielitis de la articulación esternoclavicular como causa de mediastinitis necrosante descendente

Sternoclavicular joint osteomyelitis as a cause of descending necrotizing mediastinitis

Israel Hernández-Ramírez,* Fernando Espinoza-Mercado,*
Miguel Ángel Corona-Perezgrovas,* Eric Rivera-Navarrete*

* Hospital Central Militar. Ciudad de México, México.

RESUMEN. La mediastinitis necrosante descendente es una entidad poco frecuente y está asociada a una alta mortalidad; las etiologías más frecuentes de origen no quirúrgico son el odontogénico y el absceso cervical. Sin embargo, se han reportado algunas otras causas menos comunes, por afecciones a otras estructuras que, por su cercanía, contaminan el mediastino superior. La articulación esternoclavicular es un sitio inusual de artritis séptica y está involucrada en sólo 0.5-1% de todas las infecciones articulares y en menos de 0.5% de los pacientes inmunocompetentes. Presentamos el caso de una paciente diabética de 76 años de edad con diagnóstico de mediastinitis necrosante descendente y con evidencia de artritis séptica de la articulación esternoclavicular izquierda, la cual falleció a pesar del manejo médico-quirúrgico proporcionado. De igual manera, se realiza una revisión de la literatura reportada debido a la baja frecuencia de esta entidad como causa de mediastinitis.

Palabras clave: mediastinitis necrosante descendente, osteomielitis, artritis séptica, articulación esternoclavicular, reporte de caso.

ABSTRACT. Descending necrotizing mediastinitis is a rare entity with a high morbimortality; the most common non-surgical causes are infections coming from oral or cervical region that spread through cervical fascias to mediastinum. However, there are other uncommon etiologies that affects by proximity mediastinum as sternoclavicular joint infection does; sternoclavicular joint infections (SCJI) constitute less than 1% of all joint infections and even 0.5% in healthy patients. We describe the case of a female 76 years old, diabetic patient with descending necrotizing mediastinitis associated with left SCJI, who unfortunately died, despite treatment provided. Likewise, a review of the current literature is made due to low frequency of this entity as a cause of mediastinitis.

Keywords: descending necrotizing mediastinitis, osteomyelitis, septic arthritis, sternoclavicular joint, case report.

INTRODUCCIÓN

La mediastinitis necrosante descendente es un padecimiento urgente asociado a una alta morbimortalidad, por lo que exige un abordaje multidisciplinario. Existen diversas clasificaciones para el diagnóstico y manejo de la mediastinitis, una de las más popularizadas es la de Endo,¹ quien propuso que de acuerdo a la extensión tomográfica se clasifique en tipo I cuando se localiza en mediastino superior por

encima de la bifurcación traqueal, la cual puede no llegar a requerir un drenaje mediastinal agresivo; tipo IIA cuando se extiende hacia el mediastino anterior bajo y tipo IIB cuando, además, abarca el mediastino posterior, ameritando un drenaje mediastinal completo. La causa más común es una infección proveniente de la región oral o cervical que se disemina a través de las fascias al mediastino superior.

El tratamiento depende en gran medida de la etiología, así como de la extensión de la enfermedad; en México,

Correspondencia:

Dr. Israel Hernández-Ramírez

Subsección de Cirugía Cardiorácica, Hospital Central Militar, Ciudad de México.

Correo electrónico: drisraelhdz@hotmail.com

Recibido: 01-I-2024. Aceptado: 03-V-2024.

Citar como: Hernández-Ramírez I, Espinoza-Mercado F, Corona-Perezgrovas MÁ, Rivera-Navarrete E. Osteomielitis de la articulación esternoclavicular como causa de mediastinitis necrosante descendente. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (3):183-186. <https://dx.doi.org/10.35366/116817>

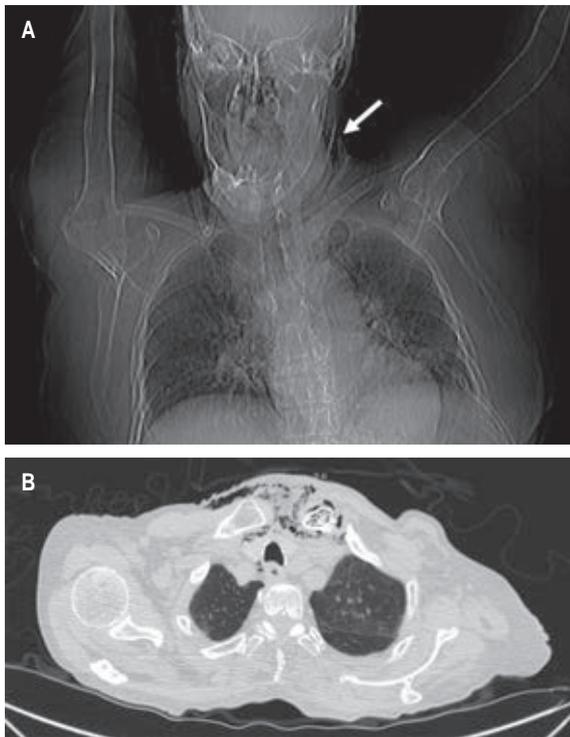


Figura 1: A) Topograma que muestra presencia de aire en región cervical izquierda (flecha blanca). B) Tomografía computarizada en la que se observa ventana pulmonar con evidencia de aire retrotraqueal y enfisema subcutáneo.

se hizo una revisión extensa acerca de este padecimiento, buscando estandarizar el tratamiento desde el punto de vista quirúrgico, para un padecimiento que representa un problema de salud en ciertos segmentos de nuestra población.² Sin embargo, existen causas menos comunes que afectan por cercanía el mediastino como es el caso de una infección en la articulación esternoclavicular; este tipo de infecciones constituyen menos de 1% de todas las infecciones articulares. Debido a la naturaleza incierta de su presentación, así como su baja prevalencia, el diagnóstico de una infección de la articulación esternoclavicular a menudo se retrasa.³ Las infecciones supurativas que involucran esta articulación son especialmente difíciles de tratar debido a su cercanía con estructuras vasculares mayores y a la ausencia de una cantidad suficiente de tejido periférico que limite el daño. Factores propios del paciente, así como una infección por microorganismos resistentes a menudo complican el panorama;⁴ debido a estos factores y a la baja incidencia de infecciones de este tipo, el tratamiento quirúrgico no ha sido estandarizado.

Presentamos el caso de una paciente con mediastinitis necrosante descendente asociada con infección de la articulación esternoclavicular izquierda, así como una revisión de la literatura reportada.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 76 años, con diabetes de larga evolución con control irregular a base de insulina, hipertensión arterial sistémica en tratamiento con captopril y losartán, así como insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal; la cual fue recibida en el departamento de urgencias trasladada por sus familiares, con una evolución aproximada de tres días con malestar general, deterioro neurológico progresivo y dolor abdominal. Por los antecedentes médicos de la paciente, ésta fue abordada con sospecha de peritonitis asociada al catéter de diálisis, cumpliendo criterios clínicos y bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica, con una acidosis metabólica parcialmente compensada con lactato de 6.1 mmol/L.

Durante el abordaje inicial en el servicio de urgencias, se decidió la colocación de sonda urinaria (la paciente aún tenía diuresis espontánea), con evidencia de piuria; se intentó colocar un acceso venoso central, palpando la presencia de enfisema subcutáneo, por lo que se solicitó realizar una tomografía computarizada; con reporte de un proceso inflamatorio localizado en la región cervical con extensión al mediastino superior, así como presencia de gas intramedular en clavícula izquierda y manubrio esternal, sugestivo de osteomielitis (Figuras 1 y 2). El estudio del líquido peritoneal obtenido a través del catéter de diálisis se encontró dentro de parámetros de referencia, por lo que ante la evidencia de choque séptico asocia-

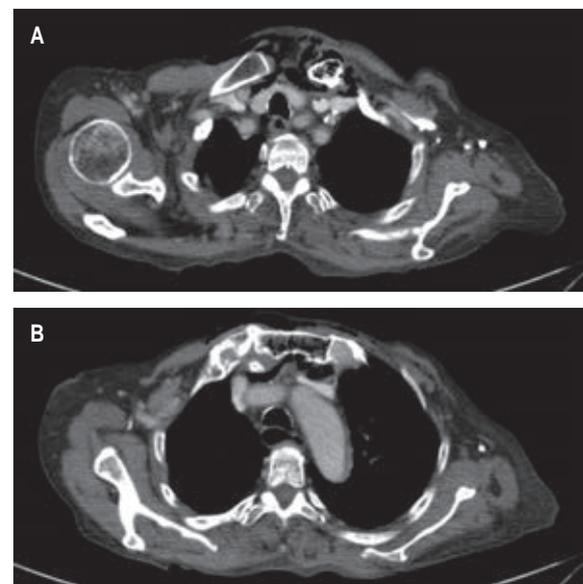


Figura 2: A) Neumomediastino con destrucción ósea y aire en borde esternal de clavícula izquierda. B) Neumomediastino con destrucción ósea y aire en manubrio esternal.

Tabla 1: Resumen de casos previamente reportados de mediastinitis e infección de la articulación esternoclavicular.

Autores	Año	Pacientes (n)	Articulación	Tratamiento	Comorbilidad	Patógeno aislado
Pollack MS ⁸	1990	3	Esternoclavicular			<i>S. aureus</i>
Tabib W, et al ⁹	1996	1	Esternón	Antibiótico + cirugía		
Sonobe M, et al ¹⁰	1999	1	Esternoclavicular izquierda	Antibiótico + cirugía	Diabetes mellitus	<i>S. aureus</i>
Dajer Fadel WL, et al ¹¹	2012	1	Esternoclavicular derecha	Antibiótico + cirugía	Diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>

do a evidencia radiológica de mediastinitis Endo IIA, se propuso tratamiento quirúrgico urgente consistente en exploración y drenaje cervical, el cual no fue aceptado por los familiares de la paciente hasta 12 horas después del ingreso hospitalario. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro (carbapenémico) desde el ingreso hospitalario y durante la cirugía se realizó un abordaje cervical en collar, 1 cm por encima de la escotadura esternal, se disecó por planos y se identificó presencia de líquido purulento proveniente de la articulación esternoclavicular izquierda; debido a la inestabilidad hemodinámica de la paciente, manifestada por hipotensión persistente, uso de aminas presoras con dosis progresivas y presencia de extrasístoles ventriculares, se decidió limitar la cirugía a control temporal del foco infeccioso con drenaje, irrigación y debridación parcial del área afectada.

La paciente ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva en el posquirúrgico, con una evolución tórpida y con deterioro progresivo a pesar del tratamiento médico-quirúrgico establecido; falleció ocho horas después de la cirugía. El reporte final del cultivo y tinción de Gram de líquido peritoneal solicitado fue negativo para la presencia de microorganismos, urocultivo con crecimiento de más de tres microorganismos Gram (-), cultivo de hueso y absceso cervical positivo para *K. pneumoniae*.

DISCUSIÓN

La mediastinitis necrosante descendente es un padecimiento urgente que demanda un diagnóstico oportuno con un tratamiento agresivo. A pesar de que hay causas frecuentes y bien establecidas de esta entidad, la infección de la articulación esternoclavicular no es una de ellas, con pocos reportes en la literatura. La infección de esta articulación es rara, pero cuando se presenta, resulta en la formación de un absceso en 20% de los pacientes; debido a que la cápsula de la articulación no tiene capacidad de distenderse, la infección rápidamente se disemina más allá de la articulación, evolucionando hacia la formación de fístulas, abscesos o mediastinitis (como la forma menos común).⁵

La osteomielitis de un hueso puede ser secundaria a un trauma directo o a manipulación del mismo, en ocasiones puede originarse por diseminación hematológica de un sitio distante, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. En nuestro caso, la paciente no contaba con antecedentes traumáticos, padecía diabetes de larga evolución con mal apego al tratamiento, nefropatía crónica y evidencia de infección urinaria, acorde a lo reportado en la literatura (diseminación de foco infeccioso distante).⁶ Debido a lo avanzado de la enfermedad al momento del ingreso al servicio de urgencias, y a un retraso agregado en la atención quirúrgica urgente por decisión de los familiares, el desenlace fue negativo. Es de notar que el cultivo de absceso cervical fue positivo para *K. pneumoniae*, cuando la gran mayoría de estos casos se asocian a la presencia de microorganismos Gram (+), desafortunadamente el cultivo de orina no fue concluyente.

A pesar de que el tratamiento de una infección en la articulación esternoclavicular es un tópico de controversia,⁷ y aún no se encuentra estandarizado (Tabla 1), es importante hacer notar que debido a la cercanía de esta articulación con el mediastino, los cirujanos torácicos podemos ser consultados para la atención de este tipo de pacientes y debemos estar familiarizados con el manejo quirúrgico de la infección en la articulación esternoclavicular, la cual es una causa poco frecuente, pero potencialmente letal de mediastinitis necrosante descendente que deberá ser tomada en cuenta en este grupo de pacientes con múltiples comorbilidades.

REFERENCIAS

- Endo S, Murayama F, Hasegawa T, Yamamoto S, Yamaguchi T, Sohara Y, et al. Guideline of surgical management based on diffusion of descending necrotizing mediastinitis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47(1):14-19. doi: 10.1007/bf03217934.
- Navarro-Reynoso FP, Vargas-Abrego B, Pérez-Romo A, Cicero-Sabido R. Mediastinitis, a model of care. Experience in the General Hospital of México over 34 years (1982-2016). *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2017;80(4):228-232.
- Tasnim S, Shirafkan A, Okereke I. Diagnosis and management of sternoclavicular joint infections: a literature review. *J Thorac Dis.* 2020;12(8):4418-4426. doi: 10.21037/jtd-20-761.

4. Song HK, Guy TS, Kaiser LR, Shrager JB. Current presentation and optimal surgical management of sternoclavicular joint infections. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(2):427-431. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03390-2.
5. Burkhardt HM, Deschamps C, Allen MS, Nichols FC 3rd, Miller DL, Pairolero PC. Surgical management of sternoclavicular joint infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):945-949. doi: 10.1067/mtc.2003.172.
6. Ross JJ, Shamsuddin H. Sternoclavicular septic arthritis: review of 180 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(3):139-148. doi: 10.1097/01.md.0000126761.83417.29.
7. Ali B, Barlas V, Shetty AK, Demas C, Schwartz JD. The preferred treatment of sternoclavicular joint infections: a systematic review. *Cureus.* 2020;12(8):e9963. doi: 10.7759/cureus.9963.
8. Pollack MS. *Staphylococcal mediastinitis* due to sternoclavicular pyarthrosis: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr.* 1990;14(6):924-927. doi: 10.1097/00004728-199011000-00011.
9. Tabib W, Banallec L, Rehel P, Franco D, Cottin P. Primary acute osteomyelitis of the sternum associated with anterior mediastinitis. *J Chir (Paris).* 1996;133(1):20-22.
10. Sonobe M, Miyazaki M, Nakagawa M, Ikegami N, Suzumura Y, Nagasawa M, et al. Descending necrotizing mediastinitis with sternocostoclavicular osteomyelitis and partial thoracic empyema: report of a case. *Surg Today.* 1999;29(12):1287-1289. doi: 10.1007/bf02482226.
11. Dajer-Fadel WL, Ibarra-Pérez C, Borrego-Borrego R, Navarro-Reynoso FP, Argüero-Sánchez R. Descending necrotizing mediastinitis and sternoclavicular joint osteomyelitis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013;21(5):618-620. doi: 10.1177/0218492312463570.

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



Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura

Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature

Néstor Emmanuel Cano-Sánchez,* María Alejandra Cárcamo-Urizar*

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

RESUMEN. La criptococosis es una enfermedad que se produce por la infección de levaduras encapsuladas de las especies *Cryptococcus sp.*, principalmente *C. neoformans* y con menor frecuencia *C. gattii*; se considera una infección oportunista debido a su mayor afección en pacientes con factores de riesgo. La transmisión ocurre principalmente por medio de las esporas o células desecadas del hongo que se encuentran presentes en el ambiente y penetran por vía respiratoria al interior del organismo; rara vez se produce por inoculación accidental o por la penetración a través de heridas o lesiones. Reportamos el caso de un varón de 52 años, sin inmunocompromiso conocido (virus de la inmunodeficiencia humana, diabetes *mellitus* tipo 2, cáncer o trasplante) con criptococosis diseminada; con cuadro clínico de dos años de evolución con tos y expectoración, hemoptoicos, pérdida ponderal, cefalea y pérdida del estado de alerta. Se hospitalizó para estudios de extensión concluyendo en criptococosis diseminada.

Palabras clave: criptococosis, criptococosis diseminada, *Cryptococcus gattii*, inmunocompetente.

ABSTRACT. Cryptococcosis is a disease that is caused by the infection of encapsulated yeasts of the species *Cryptococcus sp.*, mainly *C. neoformans* and less frequently *C. gattii*; it is considered an opportunistic infection due to its greater impact on patients with risk factors. Transmission occurs mainly through spores or dried cells of the fungus, which are present in the environment and penetrate through the respiratory route into the body. It rarely occurs through accidental inoculation or penetration through wounds or lesions. We report the case of a 52-year-old man, without known immunocompromise (human immunodeficiency virus, type 2 diabetes, cancer or transplant) with disseminated cryptococcosis; with clinical symptoms of 2 years of evolution with cough and expectoration, hemoptysis, weight loss, headache and loss of alertness; he was hospitalized for extension studies concluding in disseminated cryptococcosis.

Keywords: cryptococcosis, disseminated cryptococcosis, *Cryptococcus gattii*, immunocompetent.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección fúngica causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* y *gattii*,¹ comúnmente se asocia con un sistema inmune comprometido. Una infección diseminada en un paciente inmunocompetente es extremadamente raro.²

Se presenta el caso de un paciente mexicano de 52 años de edad a quien se documentó criptococosis pulmonar y, posteriormente, en cerebro, linfadenopatía mediastinal y pericardio.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 52 años, residente de Chimalhuacán, Estado de México, de ocupación albañil, antecedente de visita a cuevas en Veracruz; sin enfermedades crónico-degenerativas, cáncer, empleo de fármacos, niega tabaquismo y etilismo. Inició dos años previos, con tos con expectoración amarillenta, hemoptoicos ocasionales sin repercusión hemodinámica o respiratoria; pérdida ponderal de 22 kilos en seis meses, astenia, adinamia, disfagia a sólidos, así como cefalea holocraneana de forma constante sin identi-

Correspondencia:

Dra. María Alejandra Cárcamo-Urizar

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

Correo electrónico: carcamo7u@gmail.com

Recibido: 24-I-2024; aceptado: 13-V-2024.

Citar como: Cano-Sánchez NE, Cárcamo-Urizar MA. Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (3):187-189. <https://dx.doi.org/10.35366/116818>

ficar atenuantes ni exacerbantes. Con pérdida del estado de alerta 20 días antes a su ingreso, acudió con médico quien solicitó estudio tomográfico en el que se observa conglomerado ganglionar a nivel de 4R paratraqueal y 7 subcarinal, a nivel de mediastino medio se observó imagen heterogénea de 4.7×4.8 cm con 75 UH y realce al medio de contraste, compresión extrínseca del esófago y patrón de llenado alveolar en lóbulo medio asociado a nódulos sólidos y semisólidos espiculados (Figura 1).

Por consulta externa se realizó broncoscopia con hallazgos de mucosa irregular con lesiones nodulares en bronquio principal derecho que se extiende a bronquio intermediario, toma de criobiopsias de bronquio intermediario y lavado bronquioalveolar de lóbulo inferior derecho, con reporte de Grocott y ácido peryódico de Schiff positivos, compatible con *Cryptococcus sp.*, sin presencia de células malignas, GeneXpert negativo. Se realizó panendoscopia con compresión extrínseca de esófago medio, estómago retencionista y gastropatía erosiva, siendo negativo para microorganismos y células neoplásicas en la histopatología. Se hospitalizó para continuar abordaje e iniciar tratamiento antifúngico. En la exploración física sin alteraciones neurológicas, tórax con ruidos respiratorios disminuidos en región subescapular derecha; hemograma, azoados, hemoglobina glicada en rangos normales; sin transaminasemia ni hiperbilirrubinemia, marcadores inflamatorios negativos, serología para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC) no reactivos.

En hospitalización se realizó estudio tomográfico de encéfalo, pero no se encontraron alteraciones; se realizó punción lumbar con resultado positivo en panel de meningitis para *Cryptococcus*, tinta china y Grocott positivos, resultado de cultivo positivo para *Cryptococ-*



Figura 1: Tomografía de tórax en ventana para parénquima con patrón de llenado alveolar en lóbulo medio asociado a nódulos sólidos y semisólidos espiculados.

cus gattii (Figura 2). A la semana de su ingreso se realizó biopsia pulmonar por cirugía videotoracoscópica (VATS) de lesión de lóbulo inferior en segmento 6 y lóbulo superior en segmento 3, resultado transoperatorio negativo para malignidad, se encontró infiltración a pericardio de lesión mediastinal, realizándose ventana pericárdica. La histopatología en los cortes de parénquima pulmonar con neumonía en varias etapas de organización sin evidencia de microorganismos, los cortes de pericardio y mediastino con estructuras esféricas de pared reforzada, con pseudohifa y halo periférico claro positiva para tinciones ácido peryódico de Schiff y Grocott, concluyendo criptococosis, tinción Ziehl-Neelsen negativo. En su evolución a los 20 días presentó nuevamente derrame pericárdico con separación de 28 mm y derrame pleural, se realizó lavado y drenaje de cavidad torácica más ventana pericárdica, tinciones, cultivo de biopsia de pericardio y líquido pericárdico negativos. Se mantuvo tratamiento con fluconazol y anfotericina B liposomal. Se planea seguimiento en la consulta externa para descartar inmunodeficiencias primarias u otro factor agregado.

DISCUSIÓN

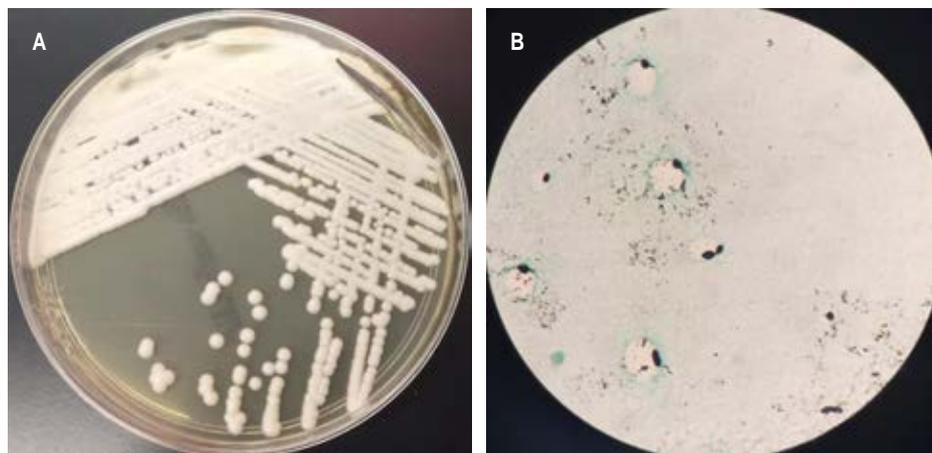
El *Cryptococcus* es un género de levaduras encapsuladas que pertenece al filo *Basidiomycota* y está ampliamente distribuido en todo el mundo. Se han descrito varias formas de presentación, siendo la más frecuente la pulmonar en su forma localizada y la meníngea en su forma diseminada. La principal vía de entrada es la inhalatoria, con facilidad de diseminación por la vía hematogena con gran tropismo por el sistema nervioso central.³

La criptococosis pulmonar en un paciente inmunocompetente es poco frecuente. Sin embargo, una revisión retrospectiva en China reportó que 60% de los casos de criptococosis pulmonar fueron diagnosticados en pacientes inmunocompetentes.⁴ Su diseminación es aún más rara, lo cual puede llevar a complicaciones fatales, siendo su mortalidad aun mayor que aquellos con infección subyacente por VIH, lo que hace que el diagnóstico precoz sea fundamental.⁵ Un estudio previo reportó que 67% de las criptococosis pulmonares en pacientes inmunocompetentes se diseminaron al sistema nervioso central causando meningitis criptocócica.⁶

Tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo participan en la respuesta del huésped contra la infección por *Cryptococcus*. Los macrófagos alveolares fagocitan el *Cryptococcus*, y una respuesta inmune granulomatosa puede seguir con la formación de un nódulo subpleural o un ganglio linfático primario, siendo los nódulos pulmonares una manifestación común en el examen radiológico. El destino del *Cryptococcus* dentro de los macrófagos está determinado por el estado inmunológico del huésped, si se encuentra comprometido puede condicionar un acla-

Figura 2:

A) Crecimiento de colonias en agar Sabouraud, aspecto liso, blanquecino, mucoso, que con el tiempo pueden parecer secas. **B)** Tinción de Grocott de muestra de tejido con presencia de levaduras de aspecto redondo de 6 a 15 micras de paredes gruesas y aisladas gemaciones de base derecha.



ramiento pulmonar reducido y su posible diseminación.⁷ En aquellos que son inmunocompetentes, se ha descrito que quienes presentan criptococosis pulmonar tienen un defecto en su sistema inmunológico, como el polimorfismo en Dectin-2, estudiado por Hu en China.⁸

El reconocimiento de la enfermedad en pacientes inmunocompetentes puede resultar difícil, ya que la presentación suele ser más indolente y sutil, como el paciente que se ha presentado. Esto puede provocar un retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento, lo que puede causar complicaciones y el desarrollo de una enfermedad más grave. Algunos estudios han informado una mayor mortalidad en pacientes no infectados por el VIH que en pacientes infectados por el VIH.⁹ El inicio de una terapia antifúngica es importante para la prevención de complicaciones, que puede ser particularmente desafiante en esta población.

CONCLUSIONES

El presente reporte documenta un caso raro de criptococosis diseminada por *Cryptococcus gattii* en un paciente inmunocompetente. Enfatizamos la importancia de conocer las diferentes formas de presentación, así como el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para disminuir el riesgo de complicaciones y secuelas.

REFERENCIAS

1. Bollam R, Yassin M, Phan T. Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient. *Respir Med Case Rep.* 2020;30:101034. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101034>

2. Mada P, Nowack B, Cady B, Joel Chandranesan AS. Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016218461. Available in: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218461>
3. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: a review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol.* 2019;57(2):133-150. Available in: <https://doi.org/10.1093/mmy/myy086>
4. Liu K, Ding H, Xu B, You R, Xing Z, Chen J, et al. Clinical analysis of non-AIDS patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):2813-2821. Available in: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.36>
5. Murphy LS, Lacy AJ, Smith AT, Shah KS. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient. *Am J Emerg Med.* 2020;38(11):2492.e1-2492.e3. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.115>
6. Suwatanapongched T, Sangsatra W, Boonsarngsuk V, Watcharananan SP, Incharoen P. Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(6):438-446. Available in: <https://doi.org/10.5152/dir.2013.13049>
7. Okagaki LH, Nielsen K. Titan cells confer protection from phagocytosis in *Cryptococcus neoformans* infections. *Eukaryot Cell.* 2012;11(6):820-826. Available in: <https://doi.org/10.1128/ec.00121-12>
8. Yu J-Q, Tang K-J, Xu B-L, Xie C-M, Light RW. Pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(6):531-539. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.07.004>
9. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:61-79.

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



Uso de corticosteroides inhalados en bronquiectasias

Use of inhaled corticosteroids in bronchiectasis

Eric Andrey Rodríguez-Vega,*
Ana L Bravo-Gutiérrez*

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

Citar como: Rodríguez-Vega EA, Bravo-Gutiérrez AL. Uso de corticosteroides inhalados en bronquiectasias. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (3):190-191. <https://dx.doi.org/10.35366/116819>

Estimado editor:

Nos dirigimos a ustedes en relación con el artículo titulado «Recomendaciones para abordaje diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias»¹ publicado recientemente en esta prestigiosa revista, con la finalidad de abordar el punto de uso de corticosteroides inhalados en pacientes con bronquiectasias.

Las bronquiectasias se presentan como una enfermedad de naturaleza heterogénea, exhibiendo diversas etiologías que convergen en un ciclo pernicioso, persistente, progresivo e irreversible.² Su complejidad se manifiesta en la variabilidad de la gravedad de todos los elementos que conforman su fisiopatología, tales como la disfunción mucociliar, la microbiología involucrada y los diversos patrones de inflamación.² Por esta razón, la corriente actual y las investigaciones más recientes sugieren dirigir la atención hacia los fenotipos clínicos, los endotipos inflamatorios y la superposición de enfermedades, con la finalidad de proporcionar terapias personalizadas y específicas, enfocándose a

los rasgos tratables.^{2,3} Con el objetivo de preservar la función pulmonar, detener la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida, prevenir la hospitalización y disminuir la mortalidad.^{2,3}

En la actualidad, las guías internacionales coinciden en la falta de indicación de corticosteroides inhalados como tratamiento de rutina en pacientes con bronquiectasias; sin embargo, reconocen que la evidencia científica existente que respalda esta recomendación es limitada y que más de 50% de los pacientes con esta enfermedad son tratados con corticosteroides inhalados.³

En esta revisión, los autores hacen referencia al metaanálisis publicado por Kapur N, et al.⁴ Este último abarcó un conjunto de siete ensayos clínicos, destacando la presencia de mejoría en los parámetros clínicos de disnea así como una reducción en la producción de esputo, en el grupo de pacientes que recibieron corticosteroides inhalados. Estos resultados se podrían traducir en una mejoría en la calidad de vida. Además, en la cohorte de pacientes tratados con corticosteroides inhalados durante un período de seis meses o menos, dos estudios no identificaron un riesgo significativamente mayor de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en comparación con el grupo placebo.⁴

Recién, Shoemark A, et al.⁵ demostraron que los recuentos de eosinófilos en sangre de aproximadamente 300 células/ μ L son comunes en las bronquiectasias y se encuentran en un subgrupo que representa aproximadamente 20% de los pacientes con esta condición. También, se estableció que los recuentos elevados de eosinófilos en la sangre constituyen un factor de riesgo para la exacerbación en pacientes con bronquiectasias.

Este estudio se sumó a datos recientes que muestran una mejoría clínicamente significativa de la calidad de vida con el tratamiento de corticosteroides inhalados a dosis altas, en pacientes con bronquiectasias que tenían recuentos de eosinófilos en sangre $> 3\%$ o 150 células/ μ L. Lo que identifica una población específica de pacientes que podrían responder a los corticosteroides inhalados.⁵

Por último, Miguel A. Martínez-García y su equipo detallaron que, en indivi-

duos afectados por bronquiectasias, la presencia tanto de eosinofilia como de eosinopenia se vincula con una mayor gravedad, presumiblemente debido a la doble función de los eosinófilos, derivada de sus propiedades proinflamatorias y bactericidas. Y únicamente en aquellos pacientes con eosinofilia, se observó una reducción significativa en el número de exacerbaciones asociada al uso de corticosteroides inhalados.⁶

En conclusión, la decisión de utilizar corticosteroides inhalados en el tratamiento de bronquiectasias debe basarse en una evaluación individualizada, sin limitarse únicamente a pacientes con comorbilidades asociadas como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).⁴ Ahora se extiende también a individuos con bronquiectasias que carecen de comorbilidades adicionales y presentan recuentos elevados de eosinófilos periféricos, lo que representa alrededor de 20% de esta población.⁵

REFERENCIAS

1. Hernández-Zenteno RJ, Velázquez-Montero A, Suárez-Landa TJ, Pérez-Padilla JR. Recomendaciones para abordaje diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Neumol Cir Torax.* 2022;81(4):232-245. doi: 10.35366/112952.
2. Chalmers JD, Elborn S, Greene CM. Basic, translational and clinical aspects of bronchiectasis in adults. *Eur Respir Rev.* 2023;32(168):230015. doi: 10.1183/16000617.0015-2023.
3. Martínez-García MÁ, Oscullo G, García-Ortega A, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Inhaled corticosteroids in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: from bench to bedside. A narrative review. *Drugs.* 2022;82(14):1453-1468. doi: 10.1007/s40265-022-01785-1.
4. Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5): CD000996. doi: 10.1002/14651858.cd000996.pub3.
5. Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, Haworth CS, Richardson H, Gao Y, et al. Characterization of eosinophilic

bronquiectasis: a European Multicohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(8):894–902. doi: 10.1164/rccm.202108-1889oc.

- Martínez-García MÁ, Méndez R, Oliveira C, Girón R, García-Clemente M, Máiz L, et al. The u-shaped relationship between eosinophil count and bronchiectasis severity: the effect of inhaled corticosteroids. *Chest.* 2023;164(3):606–613. doi: 10.1016/j.chest.2023.04.029.

Correspondencia:

Dr. Eric Andrey Rodríguez-Vega

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

Correo electrónico:

andrey_1594@hotmail.com

Respuesta

Reply

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

* Clínica de EPOC y Bronquiectasias.

† Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Apreciamos el comentario válido y sustentado, acotando la recomendación frecuente de limitar el uso de los corticosteroides inhalados en las bronquiectasias; esta posición está presente en la mayoría de las guías, derivada en parte por la escasez de información sobre el manejo de fenotipos de bronquiectasias. La cohorte más grande de pacientes con bronquiectasias (EMBARC) muestra que hasta 53% usan corticosteroides inhalados, demostrando su uso frecuente a pesar de las recomendaciones, y este grupo tiene más baja función pulmonar, mayor edad, alto puntaje del *Bronchiectasias Severity Index* (BSI), exacerbaciones frecuentes y más colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.¹

La utilización de los corticosteroides inhalados en presencia de eosinófi-

los > 400 cel/μL protege de exacerbaciones (RR = 0.70) y de hospitalizaciones (RR = 0.56)² pero, por otro lado, los usuarios generales de corticosteroides inhalados están en mayor riesgo de exacerbaciones (RR = 1.21) y de hospitalizaciones (RR = 1.14), aunque sin incremento en la mortalidad;¹ mostrando un marcador clínicamente sencillo y conocido,³ por ejemplo, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que puede orientar a seleccionar pacientes que se beneficien de los corticosteroides inhalados.⁴ Esperemos que pronto se cuente con información que permita seleccionar el corticosteroide inhalado más efectivo y que brinde los mayores beneficios y menores riesgos.

El beneficio brindado por los corticosteroides inhalados podría asociarse a la inducción de apoptosis y depleción de los eosinófilos, con reducción de las citocinas proinflamatorias de los linfocitos, células epiteliales y macrófagos y, quizá, porque además depletan mastocitos y células dendríticas, y reducen la secreción mucosa.³

En la EPOC, que comparte ciertas características inflamatorias con las bronquiectasias, también sólo los pacientes con eosinofilia (> 300 cel/mL) mejoran con corticosteroides inhalados.⁴ De manera interesante, existe una relación entre infección por *Pseudomonas aeruginosa* y una respuesta de tipo Th2 (Linfocitos T Helper)⁵ y deja la duda si hay alguna relación entre este microbio y el beneficio de los corticosteroides inhalados. De esta misma forma, falta explorar otros biomarcadores Th2 como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), pero cuando se miden eosinófilos y FeNO la respuesta de Th2 incrementa de 20 a 30% en los pacientes con bronquiectasias.⁶ Como en otras enfermedades crónicas respiratorias, debemos ser cuidadosos con el uso de los corticosteroides inhalados en bronquiectasias en vista de que también se han asociado con mayor riesgo de neumonía e infecciones por micobacterias.⁷

El uso de corticosteroides inhalados debe reservarse para pacientes que razonablemente obtendrán beneficios claros y pocos efectos adversos; es alentador que se haya identificado en los eosinófilos un marcador que orienta al respecto, conocimientos que, sin duda, se incorporarán

en próximas versiones de las Guías de Diagnóstico y Tratamiento.

REFERENCIAS

- Polverino E, Chalmers JD, Aliberti S, Haworth C, Blasi F, Boersma W, et al. Inhaled corticosteroids use in patients with bronchiectasis: data from the EMBARC registry. *ERJ.* 2021;58(suppl 65):OA1312. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.
- Pollock J, Polverino E, Crichton ML, Regis-Burgel P, Haworth C, Dimakou K, et al. Blood eosinophils, inhaled corticosteroids and exacerbations in bronchiectasis: Data from the EMBARC registry. *ERJ.* 2023;62: OA1457. doi: 10.1183/13993003.congress-2023.
- Schleich F, Corhay J-L, Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1562–1564. doi: 10.1183/13993003.01659-2015.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671–1680. doi: 10.1056/nejmoa1713901.
- Hartl D, Griese M, Kappler M, Zissel G, Reinhardt D, Rebhan C, et al. Pulmonary TH2 response in *Pseudomonas aeruginosa*-infected patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(1):204–211. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.023.
- Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, Haworth CS, Richardson H, Gao Y, et al. Characterisation of eosinophilic bronchiectasis: an European multicohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(8):894–902. doi: 10.1164/rccm.202108-1889oc.
- Vestbo J, Waterer G, Leather D, Crim C, Diar Bakerly N, Frith L, et al. Mortality after admission with pneumonia is higher than after admission with an exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2022;59(5):2102899. doi: 10.1183/13993003.02899-2021.

Correspondencia:

Dr. Rafael de Jesús Hernández-Zenteno

Clínica de EPOC, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: rafherzen@yahoo.com.mx



Swyer-James-MacLeod syndrome: an uncommon conundrum

Síndrome de Swyer-James-MacLeod: un enigma poco común

Vitorino Modesto-dos Santos,*
Lister Arruda Modesto-dos Santos[†]

*Medicine Department from Armed Forces Hospital and Catholic University of Brasília-DF, Brazil.
ORCID: 0000-0002-7033-6074;

[†]General Surgery of State Worker's Hospital, Sao Paulo-SP, Brazil.
ORCID: 0000-0003-4647-4044.

How to cite: Modesto-dos Santos V, Modesto-dos Santos LA. Swyer-James-MacLeod syndrome: an uncommon conundrum. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (3):192-193. <https://dx.doi.org/10.35366/116820>

Dear editor:

The Swyer-James-MacLeod syndrome (SJML) is an uncommon cause of obstructive pulmonary disease with unilateral hyperlucent lung, often in children, with estimated prevalence of 0.01% in over than 17,000 chest X-rays, related to restrictive respiratory tests and lung infections, and the data on the outcomes during pregnancy are scarce.¹⁻⁵

We read the illustrative report in this Journal by Torres-Rodríguez ST *et al.*⁵ of a 31-year-old woman who was incidentally diagnosed with SJML when searched medical attention due to a mild insidious retrosternal pain and the imaging studies revealed the hyperlucent left lung that was displacing the mediastinum to the right, and abnormal pulmonary vasculature with hypoperfusion and hypoplasia of the left

pulmonary artery. The authors emphasized her childhood and adolescence history of respiratory diseases like common colds, bronchitis, pneumonia; and an uncomplicated COVID-19 infection. They also stressed the diagnostic cornerstones (unilateral lung hyperlucency, reduction of vascularity and perfusion loss), besides the conservative management of this patient.⁵ Considering the important role of case studies about uncommon and scarcely reported diseases, it seems opportune add short comments of novel literature data about SJML.¹⁻⁴

Al-Bakri O *et al.*¹ reported a 29-year-old primipara in the prenatal evaluation, who had the diagnosis of SJML seven years before by typical images in the left lung, besides asthma and pneumonia in the early infancy, followed by recurrent respiratory infections. The lung function tests at 29 weeks showed FEV 1.79 L (59% predicted), and FEV1/FVC ratio 64%; and at 34 weeks the FEV1 1.99 L (65% predicted), and FEV1/FVC ratio 66%.¹ She underwent budesonide/formoterol and salbutamol inhalers for the month prior to delivery, and had an uncomplicated vaginal delivery under early epidural control of pain.¹ The authors emphasized the uneventful pregnancy and vaginal labor of a patient with SJMS and moderate obstructive pulmonary disease maintained under a close vigilance.¹ They also stressed the epidural control of pain to reduce oxygen consumption and minute ventilation during the first and second labor stages of women with respiratory diseases.¹ Chlapoutakis S *et al.*² described a 63-year-old heavy smoker man with coronaropathy and chronic obstructive lung disease, using beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium; and more than three hospitalizations due to infectious exacerbations the last six months. The pulmonary function tests revealed that the FEV1 and the FVC values were of 65%/67% and 99%/102% of predicted values, pre- and post-bronchodilator, respectively.² Chest images showed emphysema, bronchiectasis, and an hyperlucent left lower lobe; with diagnosis of SJML he underwent salbutamol/ipratropium, corticosteroid, and antibiotics, besides recommendation for smoking cessation and regular vaccinations.² The authors emphasized the uncommon diagnosis of SJML syndrome in adulthood, mainly in

absence of antecedent significant pulmonary infection during the childhood.² Cheng YH, *et al.*³ reported a 17-year-old male, who had repeated pneumonia since the childhood, presenting with acute left thoracic pain and dyspnea; and the chest imaging studies showed almost complete atelectasis and bronchiectasis in the right lung, hyperlucency of left lung, mediastinal deviation to the right, and bilateral pneumothorax. The chest X-ray images were very similar to bilateral pneumothorax and due to air leak for over a week a thoracoscopic procedure with chemical pleurodesis was performed.³ The overexpansion of the left lung by SJMS caused atelectasis of the contralateral lung; the authors stressed the pneumothorax as an ominous complication because of the dysfunction of the other lung, but a closed thoracostomy drainage may be lifesaving.³ Fontes CP, *et al.*⁴ described a 34-year-old male with antecedent of pulmonary tuberculosis in adolescence, who had a prolonged fever, right-sided pleuritic pain and purulent sputum. The chest imaging studies showed a hyperlucent right upper lobe (as seen on ancient lung images), homolateral opacities, besides a reduced pulmonary vasculature and perfusion.⁴ Cultures of sputum and bronchoalveolar lavage were negative, and ventilation/perfusion scintigraphy showed a matched ventilation and perfusion defect of the affected areas; these evaluations and the clinical manifestations confirmed the SJMS as final diagnosis.⁴ The authors highlighted the role of recognition of this syndrome in adulthood, because of higher possibility of misdiagnosis and adverse effects of the inappropriate management.⁴

Worthy of note, an occasional diagnosis of SJMS during adulthood may constitute a more challenging task, inclusive because some of the differential hypotheses like pneumothorax and pulmonary hypertension are also complications of the syndrome;²⁻⁴ and if accurately followed, affected women who desire can have uneventful pregnancy.¹ The authors believe that the case studies can lessen the underdiagnosis and misdiagnosis.

REFERENCES

1. Al-Bakri O, Malebranche M, Shetty N, Miller A, McCoy K, Nash CM. Swyer-James-

MacLeod syndrome in pregnancy: A case report. *Obstet Med.* 2023;16(3):187-188. doi: 10.1177/1753495X221092601.

2. Chlapoutakis S, Garmpi A, Trakas N, Damaskos C, Georgakopoulou VE. Recurrent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease reveal Swyer-James-MacLeod Syndrome in a 63-year-old patient. *Cureus.* 2021;13(1):e12601. doi: 10.7759/cureus.12601.
3. Cheng YH, Huang YH, Li CY. Swyer-James-MacLeod syndrome with left spontaneous pneumothorax: A case report. *Asian J Surg.* 2021;44(6):913-914. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.03.053.
4. Fontes CP, Sousa MR. Swyer-James-MacLeod syndrome: an important differential diagnosis in adulthood. *BMJ Case Rep.* 2021;14(9):e246337. doi: 10.1136/bcr-2021-246337.
5. Torres-Rodríguez ST, Reyes-Zúñiga KM, Chang-Castillo IE, Herrera-Cruz D. Síndrome de Swyer James MacLeod. Reporte de caso de pulmón hiperlúcido. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81(4):253-255. doi: 10.35366/112955.

Correspondence:

Vitorino Modesto dos Santos MD, PhD;
Lister Arruda Modesto dos Santos MD.
E-mail: vitorinomodesto@gmail.com

Reply

Respuesta

Servio Tulio Torres-Rodríguez,*
 Karla Marleny Reyes-Zúñiga,*
 Iván Estuardo Chang-Castillo,*
 Danilo Herrera-Cruz*

*Hospital San Vicente,
 Guatemala, Guatemala.

I believe that as more cases are published, the recognition of this entity will be much better understood, recognized and treated. The history of lung disease must be kept in mind, since many architectural changes of the bronchial tree are a consequence of them. Although bronchiolitis is more common in children, it can affect adults. The disease can progress to severe obstructive respiratory failure, especially in the case of constrictive bronchiolitis.¹ The radiological image of a hyperlucent lung should guide us to the suspicion of this syndrome and the treatment is in principle conservative and aimed at preventing recurrent infections.² Surgical treatment

should be reserved for advanced cases and the magnitude of the type of surgery will be justified by the structural damage to the lung, or by the implications of the hyperinflated lung that can act as a tension pneumothorax by displacing the mediastinum so severely that it can limit healthy lung function; Therefore, surgical intervention is reserved for: a) patients with recurrent lung infections, b) patients who do not respond, or c) patients whose symptoms are not adequately controlled with optimal medical treatment.³

REFERENCES

1. Fournier M, Dauriat G, Thabut G, Colombat M, Groussard O. Bronchiolitis del adulto. In: *Triaté de Médecine. EMC - AKOS. Vol. 12.* Elsevier; 2008:1-10. doi: 10.1016/S1636-5410(08)70604-4.
2. Restrepo, Mateo C, Gregorio TJ, Jorge O. Neumología Pneumology. *Acta Médica Colomb.* 2018;43(2):198.
3. Behrendt A, Lee Y. Swyer-James-MacLeod Syndrome. *StatPearls.* 2024.

Correspondence:

Servio Tulio Torres-Rodríguez, MD.
 Hospital San Vicente, Guatemala, Guatemala.
E-mail: stuliotr@gmail.com



Comité Institucional de Bioética INER, 20 años

Institutional Bioethics Committee INER, 20 years

José Luis Sandoval-Gutiérrez*

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

Citar como: Sandoval-Gutiérrez JL. Comité Institucional de Bioética INER, 20 años. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (3):194-195. <https://dx.doi.org/10.35366/116821>

Después de tantos años estudiando la ética he llegado a la conclusión de que toda ella se resume en tres virtudes: coraje para vivir, generosidad para convivir y prudencia para sobrevivir.
Fernando Savater

El 27 de octubre de 2003, se instauró el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias¹ con la participación de las siguientes personas:

- Dr. Fernando Cano Valle: Director General
- Dr. José de Jesús Villalpando Casas: Director de Enseñanza
- Dr. Fernando Rébora Togno: Jefe del Servicio de Neumología Oncológica
- Dr. Guillermo Carvajal: Subdirector de Investigación Biomédica
- Lic. Adriana Martuscelli: Subdirectora de Administración y Desarrollo de Personal
- Dr. Ricardo Neri Vela: Jefe del Departamento de Asuntos Jurídicos
- Dra. Alejandra Gamiño: Jefa del Departamento de Alimentación

- Lic. Rocío Buendía Valenzuela: Trabajadora Social
- Lic. Ana María Becerril: Subjefa de Enfermería
- Pbro. Lic. Guillermo Gutiérrez Fernández: Asesor en Bioética del Arzobispado de México
- Sr. Carlos Vega Alexandre: Paciente INER
- Dr. José Antonio Moreno Sánchez: Ginecoobstetra

Se nombró al Dr. Fernando Rébora como presidente del Comité, quien propuso la realización de encuestas de salida a los pacientes y familiares al egreso hospitalario donde se indaga de manera preliminar el grado de satisfacción sobre la atención recibida. Además, se propuso

dar a conocer la carta de los derechos de los pacientes y se decidió compartir bibliografía relacionada con temas bioéticos.

A partir de dicha fecha, el comité ha trabajado ininterrumpidamente, ha podido lidiar con dos pandemias (influenza y COVID-19) y ha existido rotación de sus miembros; por otro lado, los temas de reflexión son cada vez más complejos, ya que éstos son tan diversos que rebasan la problemática de salud interhospitalaria, por ejemplo: migración, discriminación, población vulnerable, inteligencia artificial, legislación, religión, relación paciente-médico.

Cabe señalar que el comité del INER posee relación directa con la Comisión Nacional de Bioética (la cual tiene como titular al Dr. Patricio Santillán Doherty) y



Figura 1: A) Portada del libro *Reflexiones Bioéticas* Comité Hospitalario de Bioética (INER) y su autor principal el Dr. Jaime Villalba Caloca. B) Comité de Bioética INER en el tradicional desayuno de inicio de año. C) Dr. Alejandro Jiménez Chobillon. Titular del Comité Institucional de Bioética INER. Imágenes tomadas de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462020000100059 <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=105535> <https://www.doctoralia.com.mx/marcos-alejandro-jimenez-chobillon/otrorrinolaringologo/ciudad-de-mexico>

se ha buscado ofrecer recomendaciones a las necesidades de las problemáticas que se presentan, siempre con la debida cortesía y la fraternidad entre los distintos miembros del comité.

Por muchos años, el Dr. Jaime Villalba Caloca encabezó el comité de bioética institucional, teniendo una actividad muy fructífera en su período, además del libro de *Reflexiones Bioéticas* al final de su período (*Figura 1A*). El comité es un grupo heterogéneo, lo cual se recomienda y favorece la visión amplia de los diferentes pensamientos y saberes necesarios para el abordaje de los diferentes casos.

Se ha abordado la bioética personalista con sus cuatro pilares:

1. Autonomía
2. Justicia
3. Beneficencia
4. No maleficencia

Dentro de las actividades del comité, una de ellas es difundir el conocimiento de la bioética a los estudiantes tanto de pregrado como de posgrado. Asimismo, se han buscado actividades lúdicas como la promoción del denominado cine-debate que ha tenido un gran éxito en cada una de sus exhibiciones: se presenta una película que muestre un dilema bioético y al término se estimula un debate sobre la misma.

Estas primeras dos décadas de las cuales he participado en 14 años, han sido de gran apoyo para el Instituto, redundando en una cultura de la Ética y Bioética en todo el personal con una visión humanista hacia la atención de los pacientes (*Figura 1B*).

En la actualidad, bajo el liderazgo del Dr. Marcos Alejandro Jiménez Chobillon (*Figura 1C*) por el acertado nombramiento de nuestra directora general la Dra. Carmen Margarita Hernández Cárdenas

-quien fue presidente-, al comité le augura un gran futuro.

In Medio, Virtus...

REFERENCIA

1. Acta constitutiva de instauración (documento interno INER) 27 de octubre de 2003. Comité de Bioética, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Correspondencia:

José Luis Sandoval-Gutiérrez

Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas

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

Correo electrónico:

sandovalgutierrez@gmail.com







83

CONGRESO

DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Palacio Mundo Imperial



EN HONOR AL **DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS**

11 AL 15 DE MARZO 2025
ACAPULCO, GRO. MÉXICO



WWW.CONGRESONEUMOLOGIA2025.MX

✕ **btc**