



NCT

Neumología y Cirugía de Tórax

Fundada en 1939

FALLA CARDÍACA E HIPERTENSIÓN PULMONAR: PRIMER ESTUDIO LATINOAMERICANO



ARTÍCULOS ORIGINALES

- Hipertensión pulmonar en pacientes con falla cardíaca: análisis del Registro Colombiano de Falla Cardíaca
- Diferencias clínicas y de funcionalidad en pacientes pos-COVID-19 con y sin estancia en cuidados intensivos

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Consideraciones históricas del tratamiento médico de la tuberculosis
- Exposición al Benzo[a]Antraceno emitido de los cigarrillos electrónicos y su asociación con la carcinogénesis pulmonar. Revisión descriptiva

PROCEDIMIENTOS Y RECOMENDACIONES

- Difusión pulmonar de monóxido de carbono: actualizaciones en las recomendaciones y procedimiento





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: Figura original del artículo: Hipertensión pulmonar en pacientes con falla cardíaca: análisis del Registro Colombiano de Falla Cardíaca. Murillo-Benítez NE, Rivera-Toquica A, Saldarriaga C, Campbell-Quintero S, Morales-Rodríguez LN, López-Ponce de León JD, *et al.*, que aparece en este número.

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 Graphimedic, 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

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

Free Medical Journals
<http://www.freemedicaljournals.com/f.php?f=es>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg,
Alemania
<https://ezb.uni-regensburg.de/>

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

LATINDEX. Sistema Regional de Información
en Línea para Revistas Científicas de América Latina,
el Caribe, España y Portugal
<https://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>

Fundación Ginebrina para la Formación
y la Investigación Médica, Suiza
https://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

PERIODICA
(Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
UNAM
<https://periodica.dgb.unam.mx>

Google Académico
<https://scholar.google.es>

Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung,
Berlin WZB
<https://www.wzb.eu/de/literatur-daten/bereiche/bibliothek>

Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes,
German
<https://ezb.ur.de/ezeit/search.phtml?bibid=SULB&colors=7&lang=de>

Biblioteca electrónica de la Universidad de
Heidelberg, Alemania
<https://ezb.ur.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de>

Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania
<https://ub-bielefeld.digibib.net/eres>

University of Washington Libraries
<http://guides.lib.washington.edu/ejournals>

Journals for free
<http://www.journals4free.com/>

Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/
Institute of Molecular Biotechnology (IMBA)
Electronic Journals Library, Viena, Austria
<https://ezb.uni-regensburg.de/ezeit/index.phtml?bibid=IMP&colors=7&lang=en>

Scielo México
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_serial&pid=0028-3746&lng=es&nrm=iso

Biblioteca de la Universidad de Ciencias
Aplicadas y Artes, Hochschule Hannover (HSH),
Alemania

<https://www.hs-hannover.de/ueber-uns/organisation/bibliothek/literatursuche/elektronische-zeitschriften/?libconnect%5Bsubject%5D=23>

Max Planck Institute for
Comparative Public Law and International Law
<https://ezb.uni-regensburg.de/ezeit/index.phtml?bibid=MPIV&colors=7&lang=en>

Library of the Carinthia University
of Applied Sciences (Austria)
<https://ezb.ur.de/ezeit/fl.phtml?bibid=FHTK&colors=7&lang=en>

Biblat (Bibliografía Latinoamericana en revistas
de investigación científica y social) UNAM
<https://biblat.unam.mx>

Universitat de Barcelona. MIAR (Matriz de
Información para el Análisis de Revistas)
<https://miar.ub.edu/issn/0028-3746>

Scilit (scientific literature)
base de datos de trabajos académicos
https://www.scilit.net/wcg/container_group/48539

CROSSREF
https://search.crossref.org/?q=0028-3746&from_ui=yes

CONTENIDO

Vol. 82 - Núm. 4 / Octubre-Diciembre 2023

EDITORIAL

Falla cardíaca e hipertensión pulmonar: primer estudio latinoamericano	201
Andrés Palomar-Lever	

ARTÍCULOS ORIGINALES

Hipertensión pulmonar en pacientes con falla cardíaca: análisis del Registro Colombiano de Falla Cardíaca	203
Nelson E. Murillo-Benítez, Alex Rivera-Toquica, Clara Saldarriaga, Sebastián Campbell-Quintero, Lisbeth N. Morales-Rodríguez, Juan D. López-Ponce de León, Andrés F. Buitrago, Erika Martínez-Carreño, Jorge A. Sandoval-Luna, Alexis Llamas, Gustavo A. Moreno-Silgado, Julián Vanegas-Eljach, Ricardo Gómez-Palau, Luis E. Echeverría, Juan E. Gómez-Mesa	
Diferencias clínicas y de funcionalidad en pacientes pos-COVID-19 con y sin estancia en cuidados intensivos	212
Jhonatan Betancourt-Peña, Valeria Perez-Hortua, Jenifer Rodríguez-Castro, Juan Carlos Ávila-Valencia, Vicente Benavides-Córdoba	

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Consideraciones históricas del tratamiento médico de la tuberculosis.....	220
Miguel Ángel Salazar-Lezama	
Exposición al Benzo[a]Antraceno emitido de los cigarrillos electrónicos y su asociación con la carcinogénesis pulmonar. Revisión descriptiva	225
Jesús Valencia-Cervantes, Martha Patricia Sierra-Vargas	

PROCEDIMIENTOS Y RECOMENDACIONES

Difusión pulmonar de monóxido de carbono: actualizaciones en las recomendaciones y procedimiento.....	233
Gustavo I. Centeno-Sáenz, Irlanda Alvarado-Amador, Florisel Almonte-Mora, Atzimba E. Castillo-Ayala, Alan U. Camacho-Jiménez, Paulina Guinto-Ramírez, Karla M. Pérez-Kawabe, Rogelio Pérez-Padilla, Laura Gochicoa-Rangel, Luis Torre-Bouscoulet, Ileri Thirión-Romero	

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS

Fístula traqueoesofágica severa inducida por <i>stent</i> : reparación por traqueoplastia membranosa con doble <i>flap</i> de esófago	248
Rogelio Sancho-Hernández, Nadia Nohemí Mata-Favela, Pedro Azuara-Galdeano, José Gobén-Arredondo	
Retraso en el diagnóstico de tuberculosis en un paciente con coccidioidomicosis.....	253
Eva Alejandra Rojas-Rojas, Wendy Rosario Cinencio-Chávez, Rafael Laniado-Laborín	
Utilidad de la electrofisiología intraoperatoria en resección intratorácica de schwannoma	256
Rogelio Sancho-Hernández, Alfonso Marhx-Bracho, Lizbeth Solorio-Rodríguez, Nadia Nohemí Mata-Favela	

MUNDO RESPIRATORIO

Dr. Gastón S. Madrid Sánchez, ícono de la neumología mexicana (1908-1996)	260
Rafael Laniado-Laborín	

CARTA AL EDITOR

Hagamos a la Medicina grande otra vez.....	262
Luis Torre-Bouscoulet	

EDITORIAL

- Heart failure and pulmonary hypertension: first Latin American study** 201
Andrés Palomar-Lever

ORIGINAL RESEARCH

- Pulmonary hypertension in patients with heart failure: analysis of the Colombian Registry of Heart Failure** 203
Nelson E. Murillo-Benítez, Alex Rivera-Toquica, Clara Saldarriaga, Sebastián Campbell-Quintero, Lisbeth N. Morales-Rodríguez, Juan D. López-Ponce de León, Andrés F. Buitrago, Erika Martínez-Carreño, Jorge A. Sandoval-Luna, Alexis Llamas, Gustavo A. Moreno-Silgado, Julián Vanegas-Eljach, Ricardo Gómez-Palau, Luis E. Echeverría, Juan E. Gómez-Mesa
- Clinical and functional independence differences in post-COVID-19 patients with and without stay in intensive care** 212
Jhonatan Betancourt-Peña, Valeria Perez-Hortua, Jenifer Rodríguez-Castro, Juan Carlos Ávila-Valencia, Vicente Benavides-Córdoba

REVIEW

- Historical considerations about of tuberculosis treatment** 220
Miguel Ángel Salazar-Lezama
- Benz[a]Anthracene exposure from e-cigarettes and its association with lung carcinogenesis. Descriptive review** 225
Jesús Valencia-Cervantes, Martha Patricia Sierra-Vargas

PROCEDURES AND RECOMMENDATIONS

- Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: updates on recommendations and procedure** 233
Gustavo I. Centeno-Sáenz, Irlanda Alvarado-Amador, Florisel Almonte-Mora, Atzimba E. Castillo-Ayala, Alan U. Camacho-Jiménez, Paulina Guinto-Ramírez, Karla M. Pérez-Kawabe, Rogelio Pérez-Padilla, Laura Gochicoa-Rangel, Luis Torre-Bouscoulet, Ileri Thirión-Romero

CLINICAL CASES OF INTEREST

- Severe tracheo-esophageal fistula induced by stent: repair by membranous tracheoplasty with double esophagus flap** 248
Rogelio Sancho-Hernández, Nadia Nohemí Mata-Favela, Pedro Azuara-Galdeano, José Gobén-Arredondo
- Delayed diagnosis of tuberculosis in a patient with coccidioidomycosis** 253
Eva Alejandra Rojas-Rojas, Wendy Rosario Cinencio-Chávez, Rafael Laniado-Laborín
- Utility of intraoperative electrophysiology in intrathoracic resection of schwannoma** 256
Rogelio Sancho-Hernández, Alfonso Marhx-Bracho, Lizbeth Solorio-Rodríguez, Nadia Nohemí Mata-Favela

RESPIRATORY WORLD

- Dr. Gastón S. Madrid Sánchez, icon of Mexican pulmonology (1908-1996)** 260
Rafael Laniado-Laborín

LETTER TO THE EDITOR

- Let's make Medicine great again** 262
Luis Torre-Bouscoulet



Falla cardíaca e hipertensión pulmonar: primer estudio latinoamericano

Heart failure and pulmonary hypertension: first Latin American study

Andrés Palomar-Lever*

*Centro Médico ABC. Ciudad de México.

En este número de *Neumología y Cirugía de Tórax* (NCT) aparece el artículo de Murillo-Benítez y colaboradores,¹ sobre hipertensión pulmonar (HTP) en pacientes con falla cardíaca del Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RE-COLFACA). Este registro latinoamericano incluye pacientes ambulatorios adultos con falla cardíaca provenientes de 60 centros de referencia de Colombia durante un período de dos años. Los autores evaluaron las características demográficas, las comorbilidades y, como desenlace primario, la mortalidad por todas las causas, para ello utilizaron un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el desenlace primario en pacientes con falla cardíaca e HTP. Los autores incluyeron una muestra grande de 2,528 pacientes y en 1,833 se contó con reportes ecocardiográficos para confirmar o descartar la presencia de HTP; en 48% de los casos se cumplieron criterios ecocardiográficos de diagnóstico de HTP. Además, analizaron el impacto de las comorbilidades, entre ellas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), valvulopatías, fibrilación auricular, enfermedad renal, enfermedad tiroidea, anemia, uso de anticoagulantes, vasodilatadores y diuréticos, las cuales fueron predictores útiles para identificar falla cardíaca e HTP, así como también una prevalencia mayor en pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección preservada (FCFEp) con HTP.

El estudio sistemático de los pacientes con HTP nos permite su clasificación en cinco diferentes grupos de acuerdo con su definición hemodinámica (precapilar o poscapilar),

así como relacionadas con el tipo de daño vascular y el mecanismo productor de HTP. El grupo más frecuente es el grupo II, asociado a enfermedad cardíaca izquierda. En la última clasificación, en este grupo se distingue un nuevo subgrupo de pacientes con HTP asociada a una obstrucción, congénita o adquirida, del tracto de entrada o de salida del ventrículo izquierdo. Los demás subgrupos se han mantenido como estaban, disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo y enfermedad valvular. En el caso de falla cardíaca, es conocida su afectación a la circulación pulmonar; estudios iniciales en los años 30 del siglo pasado, enfocados en la estenosis mitral, reportaron los daños histológicos de la vasculatura pulmonar secundaria a incrementos sostenidos de la presión venosa, consistentes en remodelación arterial, hipertrofia de la media, proliferación de la íntima, microtrombosis, engrosamiento de la adventicia y necrosis fibrinoide. En 1958, Wood propone la clasificación hemodinámica de la HTP, en donde la presión pulmonar media se incrementa en forma pasiva por aumento en la presión auricular izquierda. En fechas recientes, la HTP del grupo II se ha tornado en un tópico de interés primordial en cuanto a su fisiopatología y terapia específica en estadios iniciales de la falla cardíaca, categorizando dos fenotipos de acuerdo a su fracción de eyección, preservada o reducida, y la relacionada a comorbilidades. La HTP se califica como precapilar cuando la presión de enclavamiento (PAWP) es ≤ 15 mmHg y poscapilar cuando la PAWP es >15 mmHg, la HTP poscapilar se puede subclasificar

Correspondencia:

Dr. Andrés Palomar-Lever

Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Correo electrónico: andrespalomar@hotmail.com

Citar como: Palomar-Lever A. Falla cardíaca e hipertensión pulmonar: primer estudio latinoamericano. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (4):201-202. <https://dx.doi.org/10.35366/117935>

en poscapilar pura con gradiente normal diastólico-PAWP y el combinado pre y poscapilar con gradiente diastólico-PAWP ≥ 7 mmHg.

La ecocardiografía efectuada por operadores experimentados es la herramienta de mayor utilidad de detección de HTP, cuando existe la sospecha clínica, así como en pacientes de grupos de riesgo familiar, por ejemplo, enfermos con esclerodermia, entre otros. En este estudio, el diagnóstico de HTP se efectuó con base en los hallazgos ecocardiográficos 2D y Doppler color con una presión pulmonar sistólica calculada por arriba de 35 mmHg. Además, se consideraron los casos con fracción de eyección reducida cuando ésta era $< 40\%$. Sin embargo, no se contó con variables de medición hemodinámica. Los hallazgos demográficos demostraron que los pacientes con falla cardíaca y HTP tenían una prevalencia mayor de EPOC, enfermedad tiroidea, enfermedad renal crónica, valvulopatías, anemia y mayor prescripción de diuréticos y anticoagulantes, así como un péptido natriurético cerebral más elevado, comparados con los enfermos sin HTP. Los pacientes con FCfEp e HTP fueron con más frecuencia mujeres, con una prevalencia

mayor de EPOC, enfermedad tiroidea y valvulopatías. El diagnóstico de HTP en pacientes con falla cardíaca no se asoció al incremento de mortalidad en el seguimiento. Este resultado negativo es posible debido al requerimiento de una muestra mayor, a la falta de estudio hemodinámico y posiblemente a la falta de mayor información ecocardiográfica como son parámetros de función ventricular derecha, medición de los diámetros de la aurícula izquierda y datos de interacción ventricular.

Este es el primer estudio latinoamericano del que tenemos noticia que muestra las características demográficas, las comorbilidades y los predictores de mortalidad de pacientes con falla cardíaca y la presencia de HTP.

REFERENCIA

1. Murillo-Benítez NE, Rivera-Toquica A, Saldarriaga C, Campbell-Quintero S, Morales-Rodríguez LN, López-Ponce de León JD, *et al.* Hipertensión pulmonar en pacientes con falla cardíaca: análisis del Registro Colombiano de Falla Cardíaca. *Neumol Cir Torax.* 2023;82(4):203-211. <https://dx.doi.org/10.35366/117936>



Hipertensión pulmonar en pacientes con falla cardíaca: análisis del Registro Colombiano de Falla Cardíaca

Pulmonary hypertension in patients with heart failure: analysis of the Colombian Registry of Heart Failure

Nelson E. Murillo-Benítez,¹ Alex Rivera-Toquica,² Clara Saldarriaga,³ Sebastián Campbell-Quintero,⁴ Lisbeth N. Morales-Rodríguez,⁵ Juan D. López-Ponce de León,⁶ Andrés F. Buitrago,⁷ Erika Martínez-Carreño,⁸ Jorge A. Sandoval-Luna,⁹ Alexis Llamas,¹⁰ Gustavo A. Moreno-Silgado,¹¹ Julián Vanegas-Eljach,¹² Ricardo Gómez-Palau,¹³ Luis E. Echeverría,¹⁴ Juan E. Gómez-Mesa,^{6,15}

¹Angiografía de Occidente, Departamento de Cardiología, Cali, Colombia; ²Centro Médico para el Corazón, Departamento de Cardiología, Pereira, Colombia; Clínica los Rosales, Departamento de Cardiología, Pereira, Colombia; Universidad Tecnológica de Pereira, Departamento de Cardiología, Pereira, Colombia; ³Clínica Cardio VID, Departamento de Cardiología, Medellín, Colombia; ⁴Clínica Medilaser, Departamento de Cardiología, Florencia, Colombia; ⁵Clínica Medilaser, Departamento de Cardiología, Tunja, Colombia; ⁶Fundación Valle de Lili, Departamento de Cardiología, Cali, Colombia; ⁷Fundación Santa Fe de Bogotá, Departamento de Cardiología, Bogotá, Colombia; ⁸Institución Clínica Iberoamérica Sanitas, Departamento de Cardiología, Barranquilla, Colombia; ⁹Cardiología Siglo XXI, Departamento de Cardiología, Ibagué, Colombia; ¹⁰Clínica Las Américas, Departamento de Cardiología, Medellín, Colombia; ¹¹Hospicardio S.A.S., Departamento de Cardiología, Montería, Colombia; ¹²Hospital Alma Máter, Departamento de Cardiología, Medellín, Colombia; ¹³Clínica Imbanaco, Departamento de Cardiología, Cali, Colombia; ¹⁴Fundación Cardiovascular de Colombia, Departamento de Cardiología, Floridablanca, Colombia; ¹⁵Universidad Icesi, Departamento de Ciencias de la Salud, Cali, Colombia.

RESUMEN. Introducción: el diagnóstico de hipertensión pulmonar se asocia con mayor deterioro de falla cardíaca, así como un riesgo de desenlaces adversos. **Objetivo:** analizar la prevalencia de hipertensión pulmonar y evaluar su pronóstico en pacientes del Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA). **Material y métodos:** RECOLFACA incluyó pacientes ambulatorios adultos con diagnóstico de falla cardíaca pertenecientes a 60 centros médicos en Colombia en el período 2017-2019. El desenlace primario fue mortalidad por todas las causas. Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar los factores asociados al desenlace primario en pacientes con falla cardíaca e hipertensión pulmonar. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. **Resultados:** de los 2,528 pacientes incluidos en RECOLFACA, en este estudio se analizaron 1,833 porque tenían reportes de ecocardiografía suficientes para confirmar o descartar el diagnóstico de hipertensión pulmonar. El 48.6% cumplían con criterios diagnósticos de hipertensión

ABSTRACT. Introduction: the diagnosis of pulmonary hypertension is associated with greater deterioration of heart failure, as well as a risk of adverse outcomes. **Objective:** the objective of this study was to analyze the prevalence of pulmonary hypertension and evaluate its prognosis in patients from the Colombian Registry of Heart Failure-RECOLFACA. **Material and methods:** RECOLFACA included adult outpatients with a diagnosis of heart failure belonging to 60 medical centers in Colombia in the period 2017-2019. The primary outcome was all-cause mortality. A Cox proportional hazards regression model was used to evaluate the factors associated with the primary outcome in patients with HF and pulmonary hypertension. A p value < 0.05 was considered significant. **Results:** of the 2,528 patients included in RECOLFACA, 1,833 were analyzed in this study because they had sufficient echocardiography reports to confirm or rule out the diagnosis of pulmonary hypertension. 48.6% met the diagnostic criteria for pulmonary hypertension. The

Correspondencia:

Dr. Juan Esteban Gómez-Mesa

Departamento de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

ORCID: 0000-0002-6635-6224

Correo electrónico: juan.gomez.me@fvl.org.co

Recibido: 31-I-2024; aceptado: 16-V-2024.

Citar como: Murillo-Benítez NE, Rivera-Toquica A, Saldarriaga C, Campbell-Quintero S, Morales-Rodríguez LN, López-Ponce de León JD, et al. Hipertensión pulmonar en pacientes con falla cardíaca: análisis del Registro Colombiano de Falla Cardíaca. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (4):203-211. <https://dx.doi.org/10.35366/117936>

pulmonar. Los diagnósticos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrilación auricular, valvulopatías, falla cardíaca y el uso de diuréticos y anticoagulantes fueron predictores útiles para la identificación de aquellos pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada e hipertensión pulmonar (AUC-ROC: 0.73). **Conclusiones:** la hipertensión pulmonar es frecuente en pacientes con falla cardíaca, independientemente de su fracción de eyección. Se destacaron por primera vez en una población latinoamericana las características diferenciales de los pacientes con falla cardíaca de acuerdo con el diagnóstico de hipertensión pulmonar. No obstante, se requieren estudios adicionales que evalúen otros parámetros ecocardiográficos como predictores de hipertensión pulmonar y desenlaces adversos en este contexto.

Palabras clave: falla cardíaca, hipertensión pulmonar, mortalidad.

Abreviaturas:

AUC = Area Under the Curve (área bajo la curva).
 EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 FC = falla cardíaca.
 FCFEp = fracción de eyección preservada.
 FEV1 = fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 HR = Hazard Ratio (cociente de riesgo).
 HTP = hipertensión pulmonar.
 IC95% = intervalo de confianza de 95%.
 NT-proBNP = péptido natriurético cerebral N-terminal.
 NYHA = New York Heart Association.
 PSAP = presión sistólica de las arterias pulmonares.
 Q1 = cuartil 1.
 Q3 = cuartil 3.
 RECOLFACA = Registro Colombiano de Falla Cardíaca.
 ROC = Receiver Operating Characteristic (característica operativa del receptor).

INTRODUCCIÓN

La falla cardíaca (FC) representa una enfermedad crónica no transmisible de alta prevalencia a nivel mundial y se considera uno de los problemas de salud pública más relevantes en la actualidad.^{1,2} Su génesis y evolución de mecanismos fisiopatológicos adyacentes promueven la aparición de otras condiciones como la fibrilación auricular (FA), resistencia a la insulina y la hipertensión pulmonar (HTP). Esta última es secundaria al incremento de presiones de llenado del ventrículo izquierdo de manera crónica como consecuencia de la FC, aumenta las presiones venosas pulmonares y desencadena procesos de vasoconstricción y remodelamiento arterial, resultando en mayores resistencias vasculares pulmonares y, por consecuencia, en HTP precapilar.^{3,4} Estudios previos sugieren que los pacientes con HTP y FC presentan un peor pronóstico que aquellos únicamente con diagnóstico de FC, destacando el valor positivo de las intervenciones farmacológicas y mecánicas en la reversibilidad de la HTP y el pronóstico de estos pacientes.^{5,6}

El estudio de la HTP en el contexto de pacientes con FC ha mostrado aspectos relevantes que representan alto impacto en la sobrevivencia; sin embargo, aún se requiere de mayor investigación en la comprensión del fenómeno.⁷

diagnoses of chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, valvular heart disease, HF and the use of diuretics and anticoagulants were useful predictors for the identification of those patients with HF with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension (AUC-ROC: 0.73). **Conclusions:** pulmonary hypertension is common in patients with heart failure, regardless of their ejection fraction. The differential characteristics of patients with heart failure according to the diagnosis of pulmonary hypertension were highlighted for the first time in a Latin American population. However, additional studies are required evaluating other echocardiographic parameters as predictors of pulmonary hypertension and adverse outcomes in this context.

Keywords: heart failure, pulmonary hypertension, mortality.

Un foco importante de atención resulta de la relación de HTP y fracción de eyección preservada (FCFep) en población latinoamericana cuyas características, prevalencia e implicaciones pueden diferir respecto a otras poblaciones e impactar en el manejo terapéutico.⁸⁻¹⁰ Resulta necesario evaluar esta interacción, en primer lugar porque la presencia de presiones venosas pulmonares elevadas en pacientes con FCFep se asocian a un proceso hemodinámico diferencial, estrechamente relacionado a la severidad de la disfunción diastólica, como se ha observado en pacientes con estenosis aórtica; en segundo lugar, porque los factores asociados a desenlaces adversos en pacientes latinoamericanos no ha sido evaluado hasta el momento.^{3,4,11} Por tal razón, el objetivo del presente estudio es describir y analizar las características clínicas, ecocardiográficas y desenlaces de los pacientes con diagnóstico de FC y con HTP del Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población. El RECOLFACA es un estudio de cohorte prospectivo realizado en 60 instituciones médicas, clínicas de falla cardíaca y centros ambulatorios en Colombia. El reclutamiento de pacientes inició en febrero de 2017 y terminó en octubre de 2019, incluyendo pacientes ambulatorios mayores de 18 años con diagnóstico clínico de FC que tuvieran al menos una hospitalización por FC en los 12 meses anteriores al reclutamiento. Los criterios de inclusión y exclusión específicos, junto con las características metodológicas adicionales del registro, se describieron previamente.^{12,13} Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili, número de aprobación 174-2017.

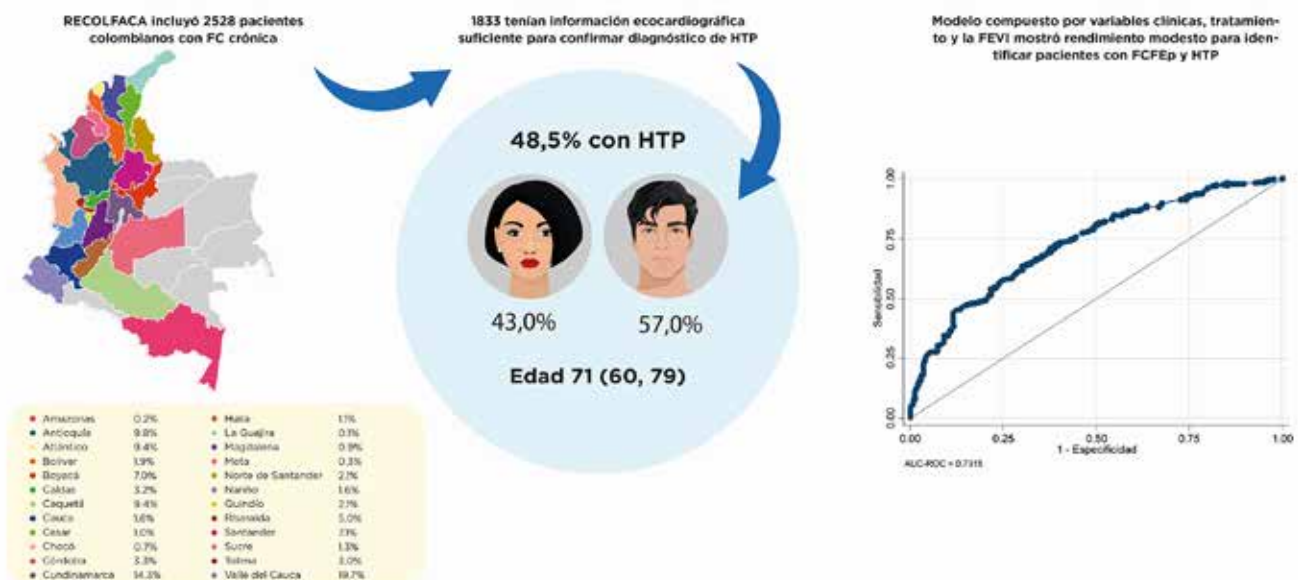
Recopilación de datos. La información sobre las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio se registró al inicio del estudio. La gravedad de la FC se evaluó mediante la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). Además, se registró un diagnóstico de enfermedad isquémica si el paciente se sometía a un procedimiento de revascularización coronaria o si tenía antecedentes

de infarto de miocardio previo. El registro de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 40\%$ permitió la identificación y clasificación de FC con FCfEp, mientras que aquellos con FEVI $< 40\%$ se consideraron que tenían FC con fracción de eyección reducida (FCfEr). Se definió el diagnóstico de HTP de acuerdo con los resultados de la ecocardiografía 2D y Doppler color, específicamente en aquellos pacientes con una presión sistólica de las arterias pulmonares (PSAP) > 35 mmHg. Por otra parte, la enfermedad renal crónica se definió como una tasa de filtración glomerular estimada de < 60 mL/min/1.73 m² según la fórmula MDRD. Las comorbilidades clínicas evaluadas fueron: hipertensión arterial definida como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, fibrilación auricular (FA) diagnosticada con base en un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones o la historia documentada de esta afección, anemia definida como la presencia de un valor de hemoglobina < 13 g/dL para hombres y < 12 g/dL para mujeres, y dislipidemia definida como un colesterol total elevado ≥ 200 mg/dL o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [LDL] ≥ 100 mg/dL, o triglicéridos ≥ 150 mg/dL, o recibiendo medicamentos para reducir los lípidos al momento de reclutamiento. Se reportaron otros diagnósticos clínicos como valvulopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes tipo 2, cáncer, insuficiencia hepática, demencia, enfermedad de la tiroides y enfermedad

de Chagas, de acuerdo a como fueron diligenciados en la base de datos de RECOLFACA.

Desenlaces. El resultado principal del estudio fue la mortalidad por todas las causas. Los datos sobre este resultado se recopilaron mediante un cuestionario aplicado por cada institución participante en un seguimiento ambulatorio realizado seis meses después del reclutamiento. Cada institución también revisó los registros clínicos de cada paciente para evaluar datos específicos sobre los resultados.

Análisis estadístico. Las características basales se describieron como medianas y cuartiles si la variable era continua. Para las variables categóricas se registraron proporciones y porcentajes. Las diferencias entre los pacientes con FC e HTP (FC + HTP) y aquellos con FC sin HTP se evaluaron mediante las pruebas de χ^2 de Pearson y el test exacto de Fisher si se trataban de variables categóricas. Se usó la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas. La incidencia acumulada de los eventos de mortalidad se calculó con sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC95%). Los análisis de supervivencia se realizaron utilizando el método de Kaplan-Meier, la tabla de vida y los modelos de riesgo proporcional de Cox. Se realizó un análisis univariado y multivariado utilizando modelos de regresión proporcional de Cox para evaluar la asociación entre HTP y mortalidad. Por otro lado, se ajustó un modelo de regresión logística multivariante para evaluar las



Diagnóstico de HTP no se asoció a un riesgo diferencial de mortalidad durante el seguimiento (HR 1.22; IC 95% 0.84-1.76)

Figura 1: Hipertensión pulmonar en el paciente con falla cardíaca en Colombia: un análisis del Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA). FCfEp = falla cardíaca con fracción de eyección preservada. FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTP = hipertensión pulmonar.

Tabla 1: Características de acuerdo con el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

	Sin HTP N = 943, n (%)	Con HTP N = 890, n (%)	Total N = 1,833, n (%)	p
Masculino	549 (58.2)	507 (57.0)	1,056 (57.6)	0.588
Edad [años]	69 (59.8)	71 (60.8)	70 (59.8)	0.002
Hipertensión arterial	695 (73.7)	635 (71.3)	1,330 (72.6)	0.259
Alcoholismo	33 (3.5)	28 (3.1)	61 (3.3)	0.673
Diabetes tipo 2	231 (24.5)	212 (23.8)	443 (24.2)	0.735
Enfermedad hepática	1 (0.1)	5 (0.6)	6 (0.3)	0.088
Enfermedad coronaria	252 (26.7)	258 (29.0)	510 (27.8)	0.279
EPOC	110 (11.7)	203 (22.8)	313 (17.1)	< 0.001
Fibrilación auricular	164 (17.4)	241 (27.1)	405 (22.1)	< 0.001
Enfermedad tiroidea	130 (13.8)	168 (18.9)	298 (16.3)	0.003
Enfermedad renal crónica	142 (15.1)	181 (20.3)	323 (17.6)	0.003
Valvulopatía	825 (87.5)	698 (78.4)	1,523 (83.1)	< 0.001
Revascularización coronaria	77 (8.2)	55 (6.2)	132 (7.2)	0.100
Dislipidemia	240 (25.5)	258 (29.0)	498 (27.2)	0.089
Tabaquismo	150 (15.9)	175 (19.7)	325 (17.7)	0.035
Anemia	262 (29.0)	282 (33.4)	544 (31.1)	0.049
Enfermedad de Chagas	29 (3.1)	30 (3.4)	59 (3.2)	0.720
Clase funcional NYHA				< 0.001
I	140 (14.8)	87 (9.8)	227 (12.4)	–
II	521 (55.2)	462 (51.9)	983 (53.6)	–
III	253 (26.8)	284 (31.9)	537 (29.3)	–
IV	29 (3.1)	57 (6.4)	86 (4.7)	–
Uso de medicamentos				
IECA/ARA-II	699 (74.1)	660 (74.2)	1,359 (74.1)	0.987
Betabloqueadores	810 (85.9)	775 (87.1)	1,585 (86.5)	0.459
ARNI	91 (9.7)	88 (9.9)	179 (9.8)	0.864
ARM	534 (56.6)	513 (57.6)	1,047 (57.1)	0.662
Ivabradina	68 (7.2)	54 (6.1)	122 (6.7)	0.326
Diuréticos	590 (62.6)	659 (74.0)	1,249 (68.1)	< 0.001
Nitratos	41 (4.3)	33 (3.7)	74 (4.0)	0.487
Antiagregantes	463 (49.1)	394 (44.3)	857 (46.8)	0.038
Estatinas	531 (56.3)	504 (56.6)	1,035 (56.5)	0.890
Anticoagulantes	199 (21.1)	268 (30.1)	467 (25.5)	< 0.001
PAS (mmHg)*	120 [110-135]	119 [104-131]	120 [107-134]	0.011
Frecuencia cardíaca (lpm)*	72 [65-80]	72 [65-84]	72 [65-81]	0.117
DDVI (mm)*	56 [48-65]	57 [48-65]	57 [48-65]	0.257
FEVI*	35 [25-42]	30 [24-42]	33 [25-42]	0.002
Hemoglobina (mg dL)*	13 [11.7-14.4]	13 [11.6-14.3]	13 [11.6-14.4]	0.549
NT-proBNP*	1,723.500 [571.3-4,911.5]	3,581 [1,428.3-8,692.3]	2,407.500 [954-6,043.3]	< 0.001
QRS prolongado	171 (30.2)	218 (24.4)	389 (36.0)	< 0.001

ARA = antagonistas del receptor de la angiotensina. ARM = antagonistas del receptor de la aldosterona. ARNI = inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina. DDVI = diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTP = hipertensión pulmonar. IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. lpm = latidos por minuto. NT-proBNP = péptido natriurético cerebral N-terminal. NYHA = *New York Heart Association*. PAS = presión arterial sistólica.

*Mediana y [rango intercuartílico].

Tabla 2: Características en presencia de falla cardíaca con fracción de eyección preservada (FCFEp) de acuerdo con el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

	FCFEp		Total N = 605 n (%)	p
	Sin HTP N = 328 n (%)	Con HTP N = 277 n (%)		
Masculino	185 (56.4)	130 (46.9)	315 (52.1)	0.020
Edad [años]	70 (60.79)	74 (65.82)	72 (62.81)	< 0.001
Hipertensión arterial	253 (77.1)	220 (79.4)	473 (78.2)	0.497
Alcoholismo	8 (2.4)	5 (1.8)	13 (2.1)	0.592
Diabetes tipo 2	81 (24.7)	59 (21.3)	140 (23.1)	0.324
Enfermedad hepática	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)	0.059
Enfermedad coronaria	92 (28.0)	73 (26.4)	165 (27.3)	0.641
EPOC	40 (12.2)	90 (32.5)	130 (21.5)	< 0.001
Fibrilación auricular	52 (15.9)	94 (33.9)	146 (24.1)	< 0.001
Enfermedad tiroidea	52 (15.9)	66 (23.8)	118 (19.5)	0.014
Enfermedad renal crónica	49 (14.9)	53 (19.1)	102 (16.9)	0.170
Valvulopatía	50 (15.2)	74 (26.7)	124 (20.5)	< 0.001
Revascularización miocárdica	29 (8.8)	23 (8.3)	52 (8.6)	0.814
Anemia	118 (37.8)	92 (34.6)	210 (36.3)	0.421
Dislipidemia	92 (28.0)	78 (28.2)	170 (28.1)	0.976
Enfermedad de Chagas	8 (2.4)	6 (2.2)	14 (2.3)	0.824
Tabaquismo	46 (14.0)	54 (19.5)	100 (16.5)	0.071
Clasificación NYHA				< 0.001
I	49 (14.9)	17 (6.1)	66 (10.9)	–
II	194 (59.1)	149 (53.8)	343 (56.7)	–
III	79 (24.1)	95 (34.3)	174 (28.8)	–
IV	6 (1.8)	16 (5.8)	22 (3.6)	–
Uso de medicamentos				
IECA/ARA-II	243 (74.1)	225 (81.2)	468 (77.4)	0.037
Betabloqueadores	255 (77.7)	228 (82.3)	483 (79.8)	0.163
ARNI	15 (4.6)	4 (1.4)	19 (3.1)	0.028
ARM	106 (32.3)	97 (35.0)	203 (33.6)	0.483
Diuréticos	171 (52.1)	197 (71.1)	368 (60.8)	< 0.001
Ivabradina	9 (2.7)	5 (1.8)	14 (2.3)	0.444
Nitratos	11 (3.4)	11 (4.0)	22 (3.6)	0.686
Antiagregantes	160 (48.8)	130 (46.9)	290 (47.9)	0.650
Estatinas	181 (55.2)	163 (58.8)	344 (56.9)	0.365
Anticoagulantes	65 (19.8)	103 (37.2)	168 (27.8)	< 0.001
PAS (mmHg)*	122.5 [110-140]	123.5 [110-140]	123.0 [110-140]	0.683
Frecuencia cardíaca (lpm)*	71 [63-80]	70 [64-81]	70.5 [64-80]	0.299
FEVI*	47 [41.8-56]	50 [45-58]	49 [43-56]	0.003
Hemoglobina (mg/dL)*	12.9 [11.3-14.0]	12.9 [11.3-14.1]	12.9 [11.3-14.1]	0.675
NT-proBNP*	1,153.5 [571.3-2,401.3]	3,131 [1,187.5-5,308.0]	1,719 [805.0-4,100.0]	< 0.001
QRS prolongado	57 (25.5)	55 (31.9)	112 (28.3)	0.153

ARA = antagonistas del receptor de la angiotensina. ARM = antagonistas del receptor de la aldosterona. ARNI = inhibidor del receptor de angiotensina-nepriilsina. DDVI = diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FCFEp = falla cardíaca con fracción de eyección preservada. FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTP = hipertensión pulmonar. IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. lpm = latidos por minuto. NT-proBNP = péptido natriurético cerebral N terminal. NYHA = *New York Heart Association*. PAS = presión arterial sistólica.

*Mediana y [rango intercuartílico].

condiciones clínicas asociadas al diagnóstico de HTP en pacientes con FCFEp. Para este propósito, ajustamos un modelo de regresión logística progresiva «stepwise» o paso a paso. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ (prueba de dos colas). Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico STATA versión 15 (Station College, Texas, EE.UU.).

RESULTADOS

El RECOLFACA incluyó un total de 2,528 pacientes ambulatorios con FC crónica entre 2017 y 2019. Considerando que 1,833 pacientes tenían información ecocardiográfica suficiente para confirmar o descartar el diagnóstico de HTP, ésta fue la población analizada en el presente estudio (Figura 1).

Características sociodemográficas y clínicas. La mediana de edad de la población fue 70 años (Q1: 59; Q3: 78), siendo principalmente hombres (57.6%). Un total de 890 (48.6%) pacientes tenían un diagnóstico de HTP según ecocardiograma al momento de su inclusión en el registro. En la Tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes inscritos en el RECOLFACA según su diagnóstico de HTP (HTP versus No HTP). Los pacientes con HTP presentaron una mediana de edad significativamente mayor, además de reportar una prevalencia mayor de EPOC, fibrilación auricular, enfermedades tiroideas, enfermedad renal crónica, valvulopatías y anemia en comparación con aquellos sin esta comorbilidad. Por otra parte, respecto a las características clínicas y el tratamiento farmacológico, se observó que los pacientes en el grupo de FC e HTP presentaban una prevalencia significativamente mayor de pacientes en clase funcional NYHA III y IV y una prescripción más frecuente de diuréticos y anticoagulantes. Además, los pacientes con diagnóstico de HTP presentaron una mediana de presión arterial sistólica menor y una prevalencia mayor de prolongación del segmento QRS en el electrocardiograma. Finalmente, se observó una FEVI significativamente menor en aquellos con HTP, así como un valor de péptido natriurético cerebral N terminal (NT-proBNP) más elevado (Tabla 1).

La HTP en el paciente con FCFEp. Se observó que los pacientes con FCFEp e HTP fueron más frecuentemente mujeres, con mediana de edad significativamente superior a la de los pacientes con FCFEp sin diagnóstico de HTP (Tabla 2). De manera similar a los resultados en la población general de pacientes con FC de RECOLFACA, los individuos con FCFEp e HTP presentaron una prevalencia superior de EPOC, fibrilación auricular, enfermedad tiroidea y valvulopatías comparados con aquellos sin HTP. Por otra parte, aunque la prevalencia de pacientes en clase funcional NYHA III y IV fue similar, se observaron diferencias

Tabla 3: Variables independientemente asociadas con HTP e FCFEp versus FCFEp aislada.

Factor	Odds ratio	Intervalo de confianza	
		Límite inferior	Límite superior
EPOC	3.14	2.02	4.87
Fibrilación auricular	1.73	1.05	2.84
Valvulopatía	1.93	1.24	2.98
NYHA II versus I	1.86	0.98	3.51
NYHA III versus I	2.54	1.28	5.01
NYHA IV versus I	6.86	2.16	21.77
Uso de diuréticos	1.66	1.14	2.41
Uso de anticoagulantes	1.60	1.01	2.56
FEVI	1.03	1.01	1.05

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FCFEp = falla cardíaca con fracción de eyección preservada. FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTP = hipertensión pulmonar. NYHA = New York Heart Association.

relevantes al analizar la prescripción farmacológica en la población de pacientes con FCFEp, destacando un mayor uso de inhibidor de enzima convertidora de angiotensina/antagonista de receptor de angiotensina II, diuréticos y anticoagulantes, así como un menor uso de inhibidor de neprilisina (ARNI) en comparación de aquellos sin HTP (Tabla 2).

A pesar de tener una mediana de NT-proBNP significativamente mayor, los pacientes con FCFEp e HTP presentaron un valor significativamente mayor de su FEVI comparado con aquellos con FCFEp sin HTP.

Además, dentro los factores que podrían potencialmente diferenciar aquellos pacientes con FCFEp e HTP de aquellos únicamente con FCFEp, se observó que el diagnóstico de EPOC, fibrilación auricular, valvulopatía, clasificación NYHA, uso de diuréticos, uso de anticoagulantes y FEVI se asociaron independientemente con una mayor probabilidad de presentar ambas condiciones comparado con presentar sólo FCFEp (Tabla 3). Finalmente, en el modelo de regresión logística incluyendo estas variables independientes se obtuvo un valor de área bajo la curva ROC de 0.73.

Mortalidad. La mediana de seguimiento en la presente cohorte fue de 215 días (Q1: 188; Q3: 254). En el grupo general, un total de 170 pacientes (6.76%) fallecieron durante el seguimiento, para una tasa de mortalidad de 0.30 por 1,000 personas-año (IC95% 0.26-0.35). Por su parte, los pacientes con diagnóstico de FC e HTP tuvieron una tasa de mortalidad de 0.32 por cada 1,000 personas-año (IC95% 0.25-0.41), sin observarse diferencias estadísticamente significativas con aquella observada en pacientes sin esta

comorbilidad (0.25 por cada 1,000 personas-año; IC95% 0.19-0.33). Consecuentemente, el diagnóstico de HTP no se asoció a un riesgo diferencial de mortalidad durante el seguimiento (HR 1.22; IC95% 0.84-1.76). Tampoco se encontraron interacciones significativas entre el diagnóstico de HTP y sexo, edad o FEVI.

DISCUSIÓN

El presente estudio representa el primer análisis detallado de las características y desenlaces de pacientes con FC e HTP en Latinoamérica. Se destacan las diferencias relevantes en comorbilidades, uso de fármacos, parámetros ecocardiográficos, análisis de laboratorio, y entre aquellos pacientes con FC/HTP con y sin HTP –presentando una serie de factores que permiten diferenciar ambos grupos con un rendimiento modesto–.

Los primeros estudios que evaluaron la prevalencia de HTP en FC se publicaron a finales de los años 90, destacando el estudio de Butler y colaboradores,¹⁴ en el que evaluaron 320 pacientes con FC avanzada, observando que sólo 28% tenían una resistencia vascular pulmonar normal y el 72% restante presentaba un tono vascular elevado, el cual impactó negativamente su valor de VO_2 máxima, así como otros parámetros ventilatorios y hemodinámicos. Por otra parte, Ghio y asociados⁶ observaron una prevalencia de HTP de 60% en una cohorte de 377 pacientes con FC crónica. La prevalencia observada en el presente estudio fue de 49%, esto probablemente debido al relativo mejor estado de los pacientes incluidos en comparación con aquellos evaluados en los estudios mencionados, pues la mediana de FEVI del presente estudio fue de 33%, mientras que este valor fue de 22% en el estudio de Ghio y asociados⁶ y 23% en el de Butler y colaboradores,¹⁴ reflejando así la estrecha relación entre la FE, función ventricular y prevalencia de HTP.

El hallazgo de una mayor prevalencia de fibrilación auricular y valvulopatías en pacientes con FC e HTP tiene implicaciones fisiopatológicas. En el caso de las valvulopatías de tipo estenosis mitral o aórtica, es bien conocido que su presencia se asocia al incremento en las presiones de las cavidades cardíacas izquierdas, reflejándose posteriormente en aumento de las presiones venosas pulmonares.¹⁵ Por otra parte, la fibrilación auricular puede reflejar un estado avanzado de HTP, producto de la sobrecarga de la aurícula derecha, la cual progresa en fibrosis y deriva finalmente en trastornos de la conducción como fibrilación auricular o flutter auricular.¹⁶

El hallazgo de una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea en pacientes con HTP ha sido reportado en otros estudios, relacionando principalmente a la HTP con el diagnóstico de hipertiroidismo.¹⁷ Los mecanismos detrás de esta asociación aún no se comprenden completamen-

te; no obstante, se cree que una mayor sensibilidad a las catecolaminas puede derivar en mayor vasoconstricción a nivel pulmonar, además, un metabolismo más rápido de las sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina y el óxido nítrico, sumado a una alteración en el metabolismo de las moléculas vasoconstrictoras (serotonina, tromboxano y endotelina 1) pueden explicar la mayor prevalencia de HTP en esta población.¹⁸

En el presente estudio se destacan las diferencias que pueden ayudar en la diferenciación clínica de los pacientes con FC/HTP con y sin HTP; teniendo en cuenta la elevada prevalencia encontrada de este último grupo en nuestra población de estudio y considerando que en ambos se presentan complicaciones y sintomatología similar,¹⁹ estos resultados permiten sospechar de manera temprana aquellos pacientes que, a pesar de tener una FEVI preservada, pueden presentar presiones elevadas a nivel pulmonar y, por lo tanto, incidir en un tratamiento terapéutico optimizado.²⁰ El modelo aquí presentado compuesto por variables clínicas (EPOC, fibrilación auricular, valvulopatías y NYHA), tratamiento (uso de diuréticos y anticoagulantes) y la FEVI, obtuvo un rendimiento modesto para discriminar pacientes con FC/HTP con HTP de aquellos sin esta condición (AUC-ROC 0.73). Este hecho potencialmente resalta la importancia de otros parámetros ecocardiográficos en la diferenciación de estas dos condiciones, como las presiones del ventrículo derecho, la presión sistólica de la aorta y el gasto cardíaco.²¹

Finalmente, múltiples estudios han reportado una gran variedad de factores de riesgo para desenlaces adversos en el contexto de la HTP; sin embargo, la evidencia que evalúa estos factores en pacientes con FC e HTP es más escasa.²²⁻²⁴ Dentro de estos factores se han destacado edad, función del ventrículo derecho, clase funcional, FEVI y diagnóstico de enfermedad renal.²⁵ Por otra parte, el hallazgo de un mayor riesgo de mortalidad en pacientes que están recibiendo nitratos puede deberse a la severidad de la HTP más que al efecto del medicamento. Desafortunadamente, en el RECOLFACA no se registró información respecto a marcadores de severidad de la HTP como la PSAP, entre otros.

Limitaciones. El presente estudio presenta varias limitaciones. Una de ellas es la participación en el registro, la cual fue voluntaria entre los diferentes centros, por lo tanto, puede existir un sesgo de selección. Por una parte, no se contó con información adicional respecto a parámetros ecocardiográficos relevantes en el contexto de la HTP, tales como la presión de fin de diástole de la aorta, la presión de la aurícula derecha y las resistencias vasculares pulmonares, entre otros. Tampoco se dispuso de información acerca de la clasificación de HTP en los pacientes evaluados, limitando así la posibilidad de realizar ajustes adicionales por grupos específicos. Por otra parte,

se debe destacar que el RECOLFACA no incluyó información sobre la terapia farmacológica y no farmacológica de las comorbilidades evaluadas, limitando la posibilidad de incluir estos factores relevantes en los análisis de factores de riesgo. Finalmente, tampoco se dispuso de información sobre la gravedad y duración de las comorbilidades evaluadas, lo que limitó una evaluación más detallada del impacto de estas condiciones.

CONCLUSIONES

La HTP representa una condición frecuentemente observada en pacientes con FC, independientemente de su FEVI. Existen diferencias importantes en los perfiles de comorbilidades al comparar pacientes con FC con y sin HTP, principalmente relacionado a los múltiples mecanismos fisiopatológicos relacionados al desarrollo de esta última. En el presente estudio se destacan por primera vez en una población latinoamericana las características diferenciales de los pacientes con FC de acuerdo con el diagnóstico de HTP, resaltando el subgrupo de pacientes con FC/Ep. Se requieren estudios adicionales que evalúen otros parámetros ecocardiográficos como predictores de HTP y desenlaces adversos en este contexto.

Financiamiento: ningún organismo de financiamiento tuvo algún papel en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

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

Contribución de autoría: Nelson E. Murillo-Benítez contribuyó en la investigación, redacción, revisión y escritura del borrador del manuscrito y de su versión final. Alex Rivera-Toquica contribuyó en la investigación, metodología, supervisión, redacción, revisión y escritura del borrador del manuscrito y de su versión final. Clara Saldarriaga contribuyó en la conceptualización, investigación, metodología, supervisión, redacción, revisión y escritura del borrador del manuscrito y de su versión final. Sebastián Campbell-Quintero, Lisbeth N. Morales-Rodríguez, Juan D. López-Ponce de León, Andrés F. Buitrago, Erika Martínez-Carreño, Jorge A. Sandoval-Luna, Alexis Llamas, Gustavo A. Moreno-Silgado, Julián Vanegas-Eljach, y Ricardo Gómez-Palau contribuyeron en la investigación, redacción, revisión y escritura de la versión final del manuscrito. Luis E. Echeverría contribuyó en la conceptualización, investigación, metodología, supervisión, redacción, revisión y escritura del borrador del manuscrito y de su versión final. Juan E. Gómez-Mesa contribuyó en la conceptualización, curación datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, software, supervisión, validación, visualización, redacción, revisión y escritura del borrador del manuscrito y de su versión final.

Consideraciones éticas: este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili, número de aprobación 174-2017. No se solicitó consentimiento informado considerando que no se pretendía ninguna intervención en los participantes. Además, se garantizó el anonimato de la información personal de los participantes.

REFERENCIAS

1. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of heart failure in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(11):1051-1060. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.04.054>
2. Lupón J, Bayés-Genís A. Mortality and heart failure hospitalizations. The need for an exhaustive, official, and standardized registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(12):988-990. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.05.007>
3. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(6):1011-1016. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.10.021>
4. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000;102(14):1718-1723. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.14.1718>
5. Gavazzi A, Ghio S, Scelsi L, Campana C, Klersy C, Serio A, et al. Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2003;145(2):310-316. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.146>
6. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):183-188. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01102-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01102-5)
7. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>
8. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1432-1438. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.040>
9. Willens HJ, Kessler KM. Severe pulmonary hypertension associated with diastolic left ventricular dysfunction. *Chest*. 1993;103(6):1877-1883. <https://doi.org/10.1378/chest.103.6.1877>
10. Kessler KM, Willens HJ, Mallon SM. Diastolic left ventricular dysfunction leading to severe reversible pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 1993;126(1):234-235. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(07\)80038-x](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(07)80038-x)
11. Aragam JR, Folland ED, Lapsley D, Sharma S, Khuri SF, Sharma GV. Cause and impact of pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis on operative mortality for aortic valve replacement in men. *Am J Cardiol*. 1992;69(16):1365-1367. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91239-z](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91239-z)
12. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga-Giraldo CI, Echeverría LE, Luna-Bonilla P, Grupo Investigador RECOLFACA. Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA): resultados. *Rev Colomb Cardiol*. 2021;28(4):334-342.
13. Gomez-Mesa JE, Saldarriaga CI, Echeverría LE, Luna P, RECOLFACA Research Group. Colombian heart failure registry (RECOLFACA): methodology and preliminary data. *Rev Colomb Cardiol*. 2021;28(3):217-230.
14. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll*

- Cardiol. 1999;34(6):1802-1806. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00408-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00408-8)
15. Maeder MT, Weber L, Buser M, Gerhard M, Haager PK, Maisano F, et al. Pulmonary hypertension in aortic and mitral valve disease. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:40. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00040>
 16. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, Oral H, Latchamsetty R, Siontis KC. Atrial arrhythmias in pulmonary hypertension: Pathogenesis, prognosis and management. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(1):43-48. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.3.2>
 17. Silva DR, Gazzana MB, John AB, Siqueira DR, Maia AL, Barreto SS. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):179-185. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000200012>
 18. Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, Mouzakiti P. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? *Panminerva Med*. 2013;55(1):93-97.
 19. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2010;106(2):284-286. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.039>
 20. Shin JT, Semigran MJ. Heart failure and pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin*. 2010;6(2):215-222. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2009.11.007>
 21. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):257-265. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801>
 22. Ambroz D, Jansa P, Kuchar J, Belohlavek J, Aschermann M, Dytrych V, et al. Predictors of survival in patients with pulmonary hypertension and acute right heart failure. *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(3):230-235. https://doi.org/10.4149/BLL_2020_035
 23. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliot C, Condliffe R, et al. Pathophysiology and diagnosis of pulmonary hypertension due to left heart disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:174. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00174>
 24. Cappola TP, Felker GM, Kao WH, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation*. 2002;105(14):1663-1668. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000013771.30198.82>
 25. Dzudie A, Kengne AP, Thienemann F, Sliwa K. Predictors of hospitalisations for heart failure and mortality in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(7):e004843. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004843>



Diferencias clínicas y de funcionalidad en pacientes pos-COVID-19 con y sin estancia en cuidados intensivos

Clinical and functional independence differences in post-COVID-19 patients with and without stay in intensive care

Jhonatan Betancourt-Peña,* Valeria Perez-Hortua,^{†,§} Jenifer Rodríguez-Castro,[¶]
Juan Carlos Ávila-Valencia,^{*||} Vicente Benavides-Córdoba[‡]

*Facultad de Salud y Rehabilitación, Institución Universitaria Escuela Nacional del Deporte. Cali, Colombia;

[†]Facultad de Salud, Universidad del Valle; [§]Grupo de Investigación Ejercicio y Salud Cardiopulmonar, Cali, Colombia; [¶]Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

^{||}Semillero de Investigación Cardiorrespiratorio, Cali, Colombia; ^{||}Clínica de Occidente S.A., Cali, Colombia.

RESUMEN. Introducción: personas con COVID-19 pueden desarrollar complicaciones multisistémicas que requieren hospitalización y en ocasiones ingresar a la unidad de cuidados intensivos, ocasionando deterioro cognitivo, compromisos funcionales, mayor ansiedad y depresión. **Objetivo:** describir las diferencias clínicas y de funcionalidad en pacientes pos-COVID-19 con y sin estancia en la unidad de cuidados intensivos. **Material y métodos:** estudio observacional en pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmados por prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) que requirieron manejo hospitalario en el año 2021. Todos los pacientes participantes firmaron el consentimiento informado. Se tuvo en cuenta variables sociodemográficas, clínicas, fatiga, disnea, independencia funcional y ansiedad/depresión. Se conformaron dos grupos para el análisis, un grupo con estancia en la unidad de cuidados intensivos (estancia mayor a 72 horas) y otro grupo sin estancia en la unidad de cuidados intensivos. Se utilizó la prueba χ^2 y la prueba t para muestras independientes; se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. **Resultados:** se vincularon 112 pacientes con edad promedio de 51 años, en su mayoría mujeres (61.6%). El 71.4% requirió estancia en la unidad de cuidados intensivos, presentando mayores comorbilidades, número de días hospitalizados y uso de ventilación mecánica invasiva ($p \leq 0.05$). La independencia funcional presentó una diferencia de medias en el dominio de cuidado constante 0.525 ± 0.208 ($p = 0.013$) y actividades diarias diferencia de medias 0.575 ± 0.212 ($p = 0.008$), presentando mayor limitación en el grupo con estancia en la unidad de cuidados intensivos. **Conclusión:** pacientes pos-COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos presentan mayores comorbilidades, uso de ventilación mecánica invasiva y

ABSTRACT. Introduction: people with COVID-19 can develop multisystemic complications that require hospitalization and sometimes admission to the intensive care unit, causing cognitive impairment, functional compromise, increased anxiety and depression. **Objective:** to describe the sociodemographic, clinical and functional differences, functional independence and anxiety/depression in post-COVID-19 patients with and without intensive care unit stay. **Material and methods:** observational study in patients with a diagnosis of COVID-19 confirmed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test who required hospital management in the year 2021. All participating patients signed the informed consent form. Sociodemographic and clinical variables, fatigue, dyspnea, functional independence and anxiety/depression were taken into account. Two groups were formed for the analysis, one group with ICU stay (stay longer than 72 hours) and another group without ICU stay. χ^2 test and t-test for independent samples were used and a statistically significant p-value < 0.05 was obtained. **Results:** there were 112 patients with an average age of 51 years old, mostly female (61.6%). The 71.4% required stay in ICU presenting greater comorbidities, number of days hospitalized and use of invasive mechanical ventilation value-p-value ≤ 0.05 . Functional independence presented a mean difference in the constant care domain 0.525 ± 0.208 p-value = 0.013 and daily activities mean difference 0.575 ± 0.212 p-value = 0.008 presenting greater limitation in the group with ICU stay. **Conclusion:** post COVID-19 patients with ICU stay present greater comorbidities, use of invasive mechanical ventilation and require more days in hospital; in turn, these patients presented greater limitations in functional independence with the PCFS scale.

Correspondencia:

Dra. Valeria Perez-Hortua,

Facultad de Salud, Escuela de Rehabilitación Humana, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correo electrónico: valeriaperezhortua35@gmail.com

Recibido: 13-III-2024; aceptado: 16-IV-2024.

Citar como: Betancourt-Peña J, Perez-Hortua V, Rodríguez-Castro J, Ávila-Valencia JC, Benavides-Córdoba V. Diferencias clínicas y de funcionalidad en pacientes pos-COVID-19 con y sin estancia en cuidados intensivos. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (4):212-219. <https://dx.doi.org/10.35366/117937>

requieren más días hospitalizados; estos pacientes presentaron mayores limitaciones en la independencia funcional de acuerdo con la Escala de Estado Funcional pos-COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, condiciones pos-COVID, estado funcional, unidad de cuidados intensivos, síntomas.

Abreviaturas:

COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019 (*coronavirus disease 2019*).
FAS = *Fatigue Assessment Scale* (escala de evaluación de la fatiga).
HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale* (escala de ansiedad y depresión hospitalaria).
mMRC = escala modificada *Medical Research Council*.
PCFS = Escala de Estado Funcional pos-COVID-19 (*Post-COVID-19 Functional Status*).
SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.
UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.
VMI = ventilación mecánica invasiva.

INTRODUCCIÓN

Las personas con COVID-19 pueden desarrollar complicaciones mayores como la insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), debilidad muscular adquirida, delirio, síndromes neurológicos y disfunción multiorgánica.^{1,2} Entre el año 2019 y 2020, Raymond y colaboradores, en su revisión sistemática estiman que 12,437 pacientes con COVID-19 fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); de ellos, 6,857 requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), con una estancia hospitalaria promedio de 7.78 días y 10.12 días para los pacientes con VMI.³

El 60% de los pacientes ingresados a UCI por COVID-19 sobreviven y experimentan complicaciones pos-UCI y pos-COVID-19.⁴ Se considera que la debilidad muscular es presente durante los primeros seis meses después de la enfermedad crítica y ésta puede resolverse un año después del evento; también se presentan limitaciones en la realización de las actividades de la vida diaria por compromisos en la velocidad de la marcha, problemas de equilibrio y la capacidad de realizar ejercicio, además de una reducción en calidad de vida por dos a cinco años posterior al egreso hospitalario.^{4,5}

A su vez, se evidencia disminución en la funcionalidad de los pacientes que requirieron ventilación mecánica; ésta se asocia con mayor presencia de comorbilidades, edad avanzada y una estancia prolongada en la UCI en comparación a las personas que no necesitaron una UCI presentando una mayor puntuación en el índice de Barthel.⁶ Sin embargo, este aspecto sólo ha sido al egreso del paciente es su primera etapa y no a largo plazo.

En el 2020⁷ se diseña la Escala de Estado Funcional pos-COVID-19 (PCFS) como una herramienta para evaluar las

Keywords: COVID-19, post-COVID conditions, functional status, intensive care unit, symptoms.

limitaciones funcionales ocasionadas posterior a la infección por COVID-19, la cual fue traducida y adaptada al español de Colombia en el 2021⁸ y validada en 2023,⁹ permitiendo realizar la evaluación y seguimiento al paciente a mediano y largo plazo después de su egreso.

En consecuencia, conocer el estado funcional, físico y mental de estas personas a mediano y largo plazo, permite identificar factores que influyan en los procesos de recuperación y, de igual manera, plantear enfoques de tratamiento que involucren a la persona en diferentes campos de acción.⁵ En este estudio se hace uso de esta escala y tiene como objetivo describir las diferencias clínicas y de funcionalidad en pacientes pos-COVID-19 con y sin estancia en la UCI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional realizado bajo las recomendaciones de *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE).¹⁰ Los participantes fueron adultos diagnosticados con COVID-19 que requirieron manejo hospitalario entre marzo y diciembre de 2021 en Cali, Colombia. Todos los pacientes participantes comprendieron y realizaron la firma del consentimiento informado. Esta investigación cuenta con aval del comité de ética institucional Acta (#126.01.05.02). Los criterios de inclusión fueron: personas mayores de 18 años que han recibido un diagnóstico positivo de COVID-19 por medio de la técnica de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) y que experimentan síntomas asociados a la enfermedad; adicionalmente, para el grupo de estancia en UCI debían presentar permanencia mayor a 72 horas. Los criterios de exclusión fueron: dificultades cognitivas o mentales que dificulten la comprensión o respuesta a los cuestionarios, así como presentar un nuevo ingreso hospitalario debido a eventos relacionados con COVID-19 después de haber sido dado de alta de la clínica.

Instrumentos. Se diseñó y aplicó un cuestionario sociodemográfico y clínico a los pacientes pos-COVID-19 que incluía las variables: género, edad, estrato socioeconómico (estratos más bajos no tienen capacidad de pago y requieren de subsidios), comorbilidades, hospitalización por COVID-19, estancia en la UCI por COVID-19, uso de oxígeno, uso de VMI, factores de riesgo y síntomas.

También se administraron las escalas *Fatigue Assessment Scale* (FAS) compuesta por 10 preguntas. Esta escala per-

mite seleccionar hasta cinco categorías de opciones, que incluye: nunca, algunas veces, regularmente, a menudo y siempre;¹¹ la escala *Medical Research Council* (mMRC), para evaluar la disnea durante las actividades de la vida diaria,¹² la escala de ansiedad/depresión *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)¹³ y la PCFS, la cual consta de cinco puntuaciones posibles clasificadas en: sin limitaciones funcionales, limitaciones funcionales mínimas, limitaciones funcionales ligeras, limitaciones funcionales moderadas y limitaciones funcionales severas.^{8,14}

Procedimiento. Posterior al alta hospitalaria de la clínica en Cali, se estableció contacto con los pacientes, tanto los que estuvieron en la UCI por COVID-19 como aquellos que no requirieron cuidados intensivos. A las ocho semanas, se extendió una invitación para participar en el estudio. Se realizó una reunión presencial en la clínica, explicando el propósito de la investigación, los participantes manifestaron su consentimiento haciendo firma del formulario del consentimiento informado. Luego, un fisioterapeuta administró los distintos cuestionarios y escalas, iniciando con el cuestionario sociodemográfico y clínico, seguido por los cuestionarios FAS, mMRC, HADS y finalmente la escala PCFS.

Análisis estadístico. Se estableció una base de datos en Excel 2010 mediante la labor de un digitador externo; posteriormente se exportó para su análisis en SPSS versión 26 para realizar el procesamiento de la información.

Se conformaron dos grupos para el análisis, un grupo con estancia en la UCI (estancia mayor a 72 horas) y otro grupo sin estancia en la UCI. Los resultados obtenidos se analizaron de manera descriptiva, expresando las variables cualitativas en frecuencia y porcentajes. Respeto a las variables cuantitativas, se aplicó la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov, y se presentaron mediante medias y desviación estándar. Posteriormente los grupos fueron divididos en estancia en cuidados intensivos y sin estancia en cuidados intensivos. Para así, proceder a realizar la comparación de las variables entre los grupos utilizando la prueba χ^2 para las variables cualitativas y la prueba t para muestras independientes en las cuantitativas, y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el período comprendido entre marzo y diciembre de 2021, 120 pacientes fueron diagnosticados con COVID-19 y posteriormente fueron dados de alta. Se contactaron a todos los pacientes por vía telefónica y ocho pacientes manifestaron no poder disponer tiempo para responder los cuestionarios, por lo que al final fueron vinculados 112 pacientes con pos-COVID-19 al estudio, de los cuales 80 requirieron estancia a la UCI y 32 sin estancia a la UCI.

En cuanto a las características sociodemográficas, el promedio de la edad de los pacientes fue 51.43 años, siendo en su mayoría del género femenino 69 (61.6%). El estrato socioeconómico predominante fue el medio bajo 50 (44.6%), seguido del bajo 31 (27.7%), medio alto 16 (14.3%), muy bajo 11 (9.8%) y alto cuatro (3.6%).

Frente a las comorbilidades, 31 (27.7%) pacientes refirieron presentar alguna comorbilidad; el grupo con más pacientes con comorbilidades fue el de aquellos que requirieron estancia en UCI con un total de 20 (12.5%) casos. La hipertensión arterial fue la comorbilidad presente en todos los pacientes 31 (100%), seguida de la enfermedad cardiovascular y la enfermedad pulmonar con nueve (29%) para cada una, e hipotiroidismo con tres (9.67%).

Se presentó un promedio de 19.12 ± 10.02 días de hospitalización. Durante la hospitalización, 53 (47.3%) de los 80 pacientes que ingresaron a UCI requirieron VMI y 72 (64.3%) de todos los pacientes necesitaron oxígeno suplementario posterior al alta hospitalaria, presentando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0.05$).

Después de al alta hospitalaria, los síntomas persistentes en todos los pacientes fueron: mialgias 51 (45.5%), cefalea 45 (40.2%), dificultad para conciliar el sueño 44 (39.8%), tos 39 (34.8%), fatiga 11 (9.8%) y odinofagia 10 (8.9%). Igualmente, el sedentarismo 68 (60.7%) fue el principal factor de riesgo, seguido de sobrepeso/obesidad 47 (42%), consumo de cigarrillo 13 (11.6%) y consumo de alcohol 10 (8.6%), pese a lo reportado anteriormente no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0.05$) (Tabla 1).

La valoración de la escala FAS en el ámbito mental presentó un promedio de 12.28 ± 5.49 , en el aspecto físico 12.04 ± 5.46 , para un puntaje promedio total de 24.32 ± 10.67 , siendo mayor en el grupo de estancia en la UCI 25.14 ± 11.37 ; la escala mMRC presentó un promedio en toda la población de 1.01 ± 1.19 , y fue mayor en el grupo de estancia en la UCI 1.38 ± 1.173 . La escala HADS en depresión presentó un promedio de 3.49 ± 4.01 y en el ítem de ansiedad 4.79 ± 4.38 , siendo el grupo de estancia en UCI quien presentó mayores puntuaciones. Sin embargo, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0.05$) (Tabla 2).

Respecto a la aplicación de la escala PCFS en las características de la independencia funcional, 34 (30.4%) de los pacientes presentaron limitaciones funcionales ligeras, seguido de limitaciones funcionales mínimas con 22 (19.6%) pacientes, sin limitaciones funcionales 20 (17.9%), limitaciones funcionales moderadas 18 (16.1%) y severas 18 (16.1%). En el grupo de estancia en UCI, la calificación más frecuente fueron limitaciones funcionales ligeras (33.8%) y para el grupo sin estancia en UCI fue limitaciones funcionales mínimas (34.4%), $p < 0.005$ (Tabla 2).

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas.

Variables	Total N = 112 n (%)	Estancia en UCI N = 80 n (%)	Sin estancia en UCI N = 32 n (%)	p
Edad (años)*	51.46 ± 15.94	47.96 ± 15.38	60.22 ± 14.02	0.000
Género				0.759
Masculino	43 (38.4)	30 (37.5)	13 (40.6)	
Femenino	69 (61.6)	50 (62.5)	19 (59.4)	
Estrato socioeconómico				0.371
Muy bajo	11 (9.8)	10 (12.5)	1 (3.1)	
Bajo	31 (27.7)	24 (30.0)	7 (21.9)	
Medio bajo	50 (44.6)	33 (41.3)	17 (53.1)	
Medio alto	16 (14.3)	11 (13.8)	5 (15.6)	
Alto	4 (3.6)	2 (2.5)	2 (6.3)	
Comorbilidades				0.019
Sí	31 (27.7)	20 (12.5)	11 (34.4)	
No	81 (72.3)	60 (87.5)	21 (65.6)	
Enfermedad diagnosticada				
Hipertensión arterial	31 (100.0)	20 (100.0)	11 (100.0)	0.316
Enfermedades cardiovasculares	9 (29.0)	8 (40.0)	1 (9.1)	0.227
Enfermedad pulmonar	9 (29.0)	7 (35.0)	2 (18.1)	0.660
Hipotiroidismo	3 (9.67)	2 (10.0)	1 (9.1)	0.853
Número de días hospitalizados*	19.12 ± 10.02	21.11 ± 9.87	1,322 ± 8.05	0.000
Estancia en UCI				0.000
Sí	80 (71.4)	80 (100.0)	–	
No	32 (28.6)	–	32 (100.0)	
Requirió VMI				0.000
Sí	53 (47.3)	52 (65.0)	–	
No	59 (52.7)	28 (35.0)	32 (100.0)	
Requirió oxígeno suplementario luego del alta hospitalaria				0.280
Sí	72 (64.3)	61 (76.3)	11 (34.4)	
No	40 (35.7)	19 (23.7)	21 (65.6)	
Síntomas persistentes				
Mialgias	51 (45.5)	39 (48.8)	12 (37.5)	0.223
Cefalea	45 (40.2)	35 (43.8)	10 (31.3)	0.126
Dificultad para conciliar el sueño	44 (39.3)	35 (43.8)	9 (28.1)	0.950
Tos	39 (34.8)	28 (35.0)	11 (34.4)	0.920
Fatiga	11 (9.8)	8 (10.0)	3 (9.4)	0.507
Odinofagia	10 (8.9)	8 (10.0)	2 (6.3)	0.272
Ageusia	9 (8.0)	5 (6.3)	4 (12.5)	0.111
Anosmia	5 (4.5)	2 (2.5)	3 (9.4)	0.872
Ahogo	4 (3.6)	3 (3.8)	1 (3.1)	0.006
Fiebre	3 (2.7)	–	3 (9.4)	0.853
Dolor lumbar	3 (2.7)	2 (2.5)	1 (3.1)	0.525
Tinnitus	1 (0.9)	1 (1.3)	–	
Factores de riesgo				
Sobrepeso/obesidad	47 (42.0)	34 (42.5)	13 (40.6)	0.856
Consumo de cigarrillo	13 (11.6)	11 (13.8)	2 (6.3)	0.263
Consumo de alcohol	10 (8.9)	9 (11.3)	1 (3.1)	0.173
Sedentarismo	68 (60.7)	47 (58.8)	21 (65.6)	0.501

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos. VMI = ventilación mecánica invasiva.

*Valores expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 2: Características de la independencia funcional, disnea, fatiga, ansiedad y depresión.

Variables	Total N = 112 Media ± DE	Estancia en UCI N = 80 Media ± DE	Sin estancia en UCI N = 32 Media ± DE	p
FAS mental	12.28 ± 5.49	12.75 ± 5.867	11.09 ± 4.306	0.151
FAS físico	12.04 ± 5.46	12.39 ± 5.830	11.19 ± 4.395	0.240
FAS total	24.32 ± 10.67	25.14 ± 11.370	22.28 ± 8.463	0.202
mMRC	1.01 ± 1.19	1.38 ± 1.173	1.03 ± 1.231	0.170
HADS depresión	3.49 ± 4.01	3.93 ± 4.745	2.90 ± 2.749	0.255
HADS ansiedad	4.79 ± 4.38	5.34 ± 4.933	4.06 ± 3.492	0.203
Escala PCFS				
Supervivencia	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.999
Cuidado constante	0.50 ± 1.32	0.65 ± 1.485	0.13 ± 0.707	0.013
ADL	0.54 ± 1.36	0.70 ± 1.529	0.13 ± 0.707	0.008
IADL	0.94 ± 1.59	1.06 ± 1.679	0.63 ± 1.338	0.152
Participación en roles	1.17 ± 1.34	1.25 ± 1.383	0.97 ± 1.257	0.321
Síntomas	1.30 ± 0.85	1.38 ± 0.877	1.13 ± 0.793	0.165
Puntuación final	1.93 ± 1.31	2.05 ± 1.330	1.63 ± 1.238	0.122
Clasificación PCFS, n (%)				0.098
Sin limitaciones funcionales	20 (17.9)	14 (17.5)	6 (18.8)	
Limitaciones funcionales mínimas	22 (19.6)	11 (13.8)	11 (34.4)	
Limitaciones funcionales ligeras	34 (30.4)	27 (33.8)	7 (21.9)	
Limitaciones funcionales moderadas	18 (16.1)	13 (16.3)	5 (15.6)	
Limitaciones funcionales severas	18 (16.1)	15 (18.8)	3 (9.4)	

ADL = *activities of daily living* (actividades de la vida diaria). IADL = *instrumental activities of daily living* (actividades instrumentales de la vida diaria). FAS = *Fatigue Assessment Scale*. mMRC = *modified Medical Research Council*. HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*. PCFS = estado funcional en pacientes pos-COVID-19.

Los pacientes que ingresaron a UCI respecto a quienes no ingresaron, mostraron diferencias estadísticamente significativas en variables como la edad, número de días hospitalizados, cuidado constante y actividades de la vida diaria (ADL), (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo determinar las diferencias clínicas y de funcionalidad en pacientes pos-COVID-19 con y sin estancia en la UCI. Se analizaron las características sociodemográficas, clínicas, fatiga, disnea, ansiedad/depresión e independencia funcional en los pacientes pos-COVID 19. Cabe destacar que estos resultados se han explorado previamente en otras investigaciones, lo que resalta un creciente interés por profundizar en estos aspectos que tienen un impacto significativo en la calidad de vida y la capacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria en estos pacientes.^{15,16}

En relación con las características sociodemográficas de los pacientes en las variables género y estrato socioeconómico se presentan resultados similares sin importar el contexto o la región.^{6,17,18}

La edad promedio en los pacientes con pos-COVID-19 fue 51.46 años, muy similar a lo reportado por otros autores como Muñoz y colaboradores,⁶ Rosa y asociados,¹⁹ Becerra y colegas;²⁰ sin embargo, se presentan diferencias significativas en el grupo de UCI debido a una menor edad de los pacientes no ingresados a la UCI, se cree que esto sea debido a que el grupo UCI presentaban mayores enfermedades previas a la infección por COVID-19 respecto al grupo de No ingreso a la UCI. Fernández y su equipo²¹ describen que existe relación entre las enfermedades de base, los factores de riesgo de las personas y su ingreso a la UCI, además de tener mayor probabilidad de ser infectados por el virus y que el desarrollo de la enfermedad sea en un cuadro grave.

Dentro de las variables clínicas, se observó que la mayoría de los pacientes tuvieron ingreso a UCI y además requerimiento de VMI, lo que aumenta la posibilidad de presentar síndrome pos-COVID-19.²²

Respecto a la evaluación de las escala FAS, mMRC y HADS se reportan puntajes bajos, siendo un buen indicador para la percepción de la sensación de fatiga tanto a nivel físico como mental, depresión y ansiedad; siendo contrario a lo demostrado por Ostrowska y su grupo,¹² Carod²² y Ta-

bacon y colaboradores,¹¹ quienes comentan que los síntomas persistentes relacionados con la infección por COVID-19 afectan la función cognitiva, física y la sensación de disnea en las actividades diarias; la incidencia de ansiedad se describe en 17.4% y depresión en 13.7%.

En cuanto a la carga de comorbilidades presentes en pacientes con COVID-19 que transitaron por la UCI se asocian debido a una progresión más rápida y agresiva de la enfermedad, lo cual implica una toma de decisiones clínicas mucho más exhaustivas con tratamientos agresivos, lo que prolonga la estancia por la UCI, ocasionando un desacondicionamiento físico gradual e implicando una dependencia funcional mayor específicamente en cuidados básicos debido a la inmovilidad prolongada en este servicio, esto es demostrado en el estudio de Rodríguez M y asociados y Salinas-Aguirre y colegas, en el año 2022, con resultados similares donde los pacientes que requirieron UCI contaban con una o más comorbilidades, presentando mayor dependencia funcional y estancias prolongadas o fallecimientos por complicaciones.²³⁻²⁵

Este estudio evidencia que la mayoría de los pacientes requirieron ingreso en cuidados intensivos e incluso VMI, una circunstancia que ha sido descrita por otros autores.^{26,27} Esta situación conlleva a disfunción muscular, letargo, dolor y dificultad para respirar, deteriorando significativamente la funcionalidad de los pacientes en el corto y mediano plazo.²⁸

En cuanto al estado funcional, se encontraron diferencias significativas en los dominios cuidado constante y actividades de la vida diaria (ADL) con peores resultados en los pacientes con estancia en la UCI, situación ya descrita por otros autores quienes afirman que, si bien la internación en la UCI propicia el entorno adecuado para el tratamiento y recuperación de los pacientes, el proceso infeccioso, la inmovilidad prolongada y los riesgos relacionados con el desacondicionamiento físico ocasionan una mayor dependencia de cuidadores y familiares en actividades de la vida diaria.²⁹ Sumado a esto, la pérdida de fuerza y funcionalidad podría relacionarse también con las dosis elevadas de sedantes, bloqueadores neuromusculares⁶ y esteroides³⁰ para el manejo de los pacientes con COVID-19 en la UCI.

Una limitación considerada en este estudio fue no contar con criterios de validez externa. Además, los hallazgos de esta investigación requieren un seguimiento a 12 meses para determinar de manera definitiva la condición de independencia funcional. Sin embargo, se destaca la utilización de diversos instrumentos que proporcionan una visión más detallada de la condición general de los pacientes pos-COVID-19. Este estudio posibilita la comprensión de las diferencias entre los pacientes que fueron ingresados a la UCI por COVID-19 y aquellos que no, permitiendo la identificación de sus necesidades tras el alta hospitalaria. Además, orienta hacia estrategias de intervención centradas en el paciente, proponiendo un seguimiento a mediano y largo plazo de manera costo-efectiva.

Tabla 3: Diferencias de medias de las variables.

Variables	Diferencia de medias	p
Edad	-12.25 ± 3.140	0.000
Número de días hospitalizados	7.890 ± 2.105	0.000
Escala PCFS		
Cuidado constante	0.525 ± 0.208	0.013
ADL	0.575 ± 0.212	0.008
IADL	0.438 ± 0.302	0.152
Participación en roles	0.281 ± 0.282	0.321
Síntomas	0.250 ± 0.179	0.165
Puntuación final	0.425 ± 0.273	0.122
FAS mental	1.656 ± 1.145	0.151
FAS físico	1.200 ± 1.014	0.240
FAS total	2.856 ± 2.225	0.202
mMRC	0.344 ± 0.249	0.170
HADS depresión	1.024 ± 0.891	0.255
HADS ansiedad	1.277 ± 0.993	0.203

ADL = *activities of daily living* (actividades de la vida diaria). IADL = *instrumental activities of daily living* (actividades instrumentales de la vida diaria).

FAS = *Fatigue Assessment Scale*. mMRC = *modified Medical Research Council*. HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*. PCFS = estado funcional en pacientes pos-COVID-19.

CONCLUSIONES

Los pacientes pos-COVID-19 con estancia en la UCI presentan mayores comorbilidades, uso de VMI y requieren mayores días hospitalización. A su vez, estos enfermos registraron mayores puntuaciones en los dominios de cuidado constante y actividades de la vida diaria en la independencia funcional con la escala PCFS. Se destaca la necesidad de implementar el uso de instrumentos de medidas costo-efectivos, como es la escala PCFS, centrados en el paciente para conocer su evolución y seguimiento de manera objetiva durante su proceso de intervención y recuperación a mediano y largo plazo.

Agradecimientos: a los pacientes por su participación voluntaria en el estudio.

Conflicto de intereses: los autores presentan conflicto de intereses.

Consideraciones éticas: todos los participantes comprendieron y firmaron el consentimiento informado, este estudio tuvo aval del comité de Ética de la Institución Universitaria Escuela Nacional de Deporte Acta (#126.01.05.02).

Financiamiento: ningún financiamiento.

Contribución de autoría: todos los autores de este estudio contribuyeron de igual manera en la elaboración del estudio.

REFERENCIAS

1. Bein T, Bienvenu OJ, Hopkins RO. Focus on long-term cognitive, psychological and physical impairments after critical illness. *Intensive Care Med.* 2019;45(10):1466-1468. doi: 10.1007/s00134-019-05718-7.
2. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(5):25. doi: 10.1007/s11920-021-01237-9.
3. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246318. doi: 10.1371/journal.pone.0246318.
4. Smith EMT, Lee ACW, Smith JM, Thiele A, Zeleznik H, Ohtake PJ. COVID-19 and Post-intensive Care Syndrome: Community-Based Care for ICU Survivors. *Home Health Care Manag Pract.* 2021;33(2):117-124. doi: 10.1177/1084822320974956.
5. Vitoria Pérez N, Puentes Gutiérrez AB, Sánchez Casado M, Díaz Jiménez M, García Bascones M, Puentes Gutiérrez R. Síndrome pos-COVID tras ingreso en UCI. Parámetros relacionados con una mejor recuperación física a los 4 meses. *Rev Esp Salud Pública.* 2022;96(1):e1-e10. Disponible en: <https://medes.com/publication/168376>
6. Muñoz-Arcos VE, Álvarez-Echeverry I, Chavarro-Ortiz PA, Wilches-Luna EC. Evolución de la funcionalidad y la fuerza muscular desde cuidado intensivo a hospitalización en sobrevivientes por COVID-19. *Fisioterapia.* 2023;45(6):298-305. doi: 10.1016/j.ft.2023.03.123.
7. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The post-COVID-19 functional status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020.
8. Betancourt-Peña J, Ávila-Valencia JC, Palacios-Gómez M, Rodríguez-Castro J, Benavides-Córdoba V. Traducción y adaptación cultural de la escala The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale al español (Colombia). *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2021;40(supl 1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-03002021000200018&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Benavides-Córdoba V, Ávila-Valencia JC, Guerrero-Jaramillo D, Lorca LA, Palacios M, Torres-Castro R, et al. Interrater Reliability of the Spanish (Colombia) Version of the Post-COVID-19 Functional Status Scale. *Rehabil Res Pract.* 2023;2023:1124661. doi: 10.1155/2023/1124661.
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Rev Esp Salud Pública.* 2008;82(3):251-259. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272008000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, McCarthy D, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2022;101(1):48-52. doi: 10.1097/phm.0000000000001910.
12. Ostrowska M, Rzepka-Cholasińska A, Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kosobucka-Ozdoba A, Jasiewicz M, et al. Effects of multidisciplinary rehabilitation program in patients with long COVID-19: Post-COVID-19 rehabilitation (PCR SIRIO 8) study. *J Clin Med.* 2023;12(2):420. doi: 10.3390/jcm12020420.
13. Fernández-de-las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, de-la-Llave-Rincón AI, Fuensalida-Novo S, Florencio LL, et al. Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Previously Hospitalized COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):9273. doi: 10.3390/ijerph19159273.
14. Benavides-Córdoba V, Guerrero-Jaramillo D, Betancourt-Peña J. Pulmonary rehabilitation in COVID-19: The contribution of other chronic lung syndromes for the intervention of a novel disease. *Curr Respir Med Rev.* 2020;16(4):207-212. doi: 10.2174/1573398X17666210129124433.
15. Brawner CA, Ehrman JK, Bole S, Kerrigan DJ, Parikh SS, Lewis BK, et al. Inverse relationship of maximal exercise capacity to hospitalization secondary to coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):32-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.003.
16. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2111417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.
17. Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, Murad MH, Breeher L, Miller S, et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and characteristics of the initial patient cohort. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(7):1782-1791. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.04.024.
18. Castellanos-Torres E, Mateos JT, Chilet-Rosell E, Castellanos-Torres E, Mateos JT, Chilet-Rosell E. COVID-19 en clave de género. *Gac Sanit.* 2020;34(5):419-421. doi: 10.1016/j.gaceta.2020.04.007.
19. Rosa RG, Robinson CC, Veiga VC, Cavalcanti AB, Azevedo LCP, Machado FR, et al. Qualidade de vida e desfechos em longo prazo após hospitalização por COVID-19: Protocolo para um estudo de coorte prospectivo (Coalção VII). *Rev Bras Ter Intensiva.* 2021;33:31-37. doi: 10.5935/2F0103-507X.20210003.
20. Becerra-Canales B, Campos-Martínez HM, Campos-Sobrino M, Aquije-Cárdenas GA. Trastorno de estrés postraumático y calidad de vida del paciente post-COVID-19 en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 2022;54(10):102460. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102460.
21. Fernández García L, Puentes Gutiérrez AB, García Bascones M. Relación entre obesidad, diabetes e ingreso en UCI en pacientes COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2020;155(7):314-315. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.009.
22. Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol.* 2021;72(11):384-396. doi: 10.33588/rn.7211.2021230.
23. Rodríguez JAV, Villa MFV, Vázquez LW, Valdivieso WAV. Principales secuelas respiratorias del Covid-19: una revisión exploratoria. *Bol Malariol Salud Ambient.* 2022;62(6):1155-1163. Disponible en: <https://iaes.edu.ve/iaespro/ojs/index.php/bmsa/article/view/614>
24. Salinas-Aguirre JE, Sánchez-García C, Rodríguez-Sánchez R, Rodríguez-Muñoz L, Díaz-Castaño A, Bernal-Gómez R. Características clínicas y comorbilidades asociadas a mortalidad en pacientes con COVID-19 en Coahuila (México). *Rev Clin Esp.* 2022;222(5):288-292. doi: 10.1016/j.rce.2020.12.006.
25. Gafaro MPG, Soto CE, Gálvez LA, Sánchez MAT. Medidas de funcionalidad en pacientes post-COVID atendidos en un hospital universitario de cuarto nivel. Análisis por ingreso a la unidad de cuidados intensivos. *Rev Colomb Med Física Rehabil.* 2021;31(2). doi: 10.28957/rcmfr.v31n2a3.
26. Mohamed Hussein AA, Saad M, Zayan HE, Abdelsayed M, Moustafa M, Ezzat AR, et al. Post-COVID-19 functional status: Relation to age,

- smoking, hospitalization, and previous comorbidities. *Ann Thorac Med.* 2021;16(3):260-265. doi: 10.4103/atm.atm_606_20.
27. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, Velasco-Arribas M, et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect.* 2021;83(2):237-279. doi: 10.1016/j.jinf.2021.04.036.
 28. Al-Thomali AW, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, K Al-Buhadiliy A, De Waard M, Sabatier JM, et al. Role of Neuropilin 1 in COVID-19 patients with acute ischemic stroke. *Biomedicines.* 2022;10(8):2032. doi: 10.3390/biomedicines10082032.
 29. Sacristán-Galisteo C, Del Corral T, Ríos-León M, Martín-Casas P, Plaza-Manzano G, López-de-Uralde-Villanueva I. Construct validity of the Spanish version of the Post-COVID-19 Functional Status scale and validation of the web-based form in COVID-19 survivors. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269274. doi: 10.1371/journal.pone.0269274.
 30. Núñez-Seisdedos MN, Lázaro-Navas I, López-González L, López-Aguilera L. Intensive Care Unit- Acquired Weakness and Hospital Functional Mobility Outcomes Following Invasive Mechanical Ventilation in Patients with COVID-19: A Single-Centre Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2022;37(8):1005-1014. doi: 10.1177/08850666221100498.



Consideraciones históricas del tratamiento médico de la tuberculosis

Historical considerations about of tuberculosis treatment

Miguel Ángel Salazar-Lezama*

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

RESUMEN. A pesar de que la tuberculosis es tan antigua como la humanidad, su tratamiento médico inició en los años 40 con el descubrimiento de la estreptomycin. Este descubrimiento causó gran expectativa; sin embargo, poco después se notó que los pacientes que la recibían morían igual que los que no. Lo anterior dio paso al tratamiento con múltiples fármacos debido a la naturaleza de crecimiento de *M. Tuberculosis*. Múltiples tratamientos se han dado desde entonces, participando varias organizaciones a nivel mundial. Debido a la naturaleza cambiante de la micobacteria a causa de tratamientos ineficaces o dosis insuficientes, la lucha contra esta bacteria ha sido larga por la aparición de la monoresistencia, la poliresistencia, evolucionando hasta hoy a la llamada resistencia extendida. Todas las investigaciones actuales se encaminan a mejores pruebas diagnósticas y de tratamientos que acorten la duración del mismo. En este artículo se hace una revisión de la historia del tratamiento médico de la tuberculosis.

Palabras clave: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrogo-resistencia, tratamiento.

ABSTRACT. Although tuberculosis is as old as humanity, its medical treatment began in the 1940's with the discovery of streptomycin. This discovery caused great expectation; However, shortly after it was noticed that patients who received it died just as well as those who did not. This gave way to treatment with multiple drugs due to the growth nature of *M. Tuberculosis*. Multiple treatments have been given since then, with various organizations worldwide participating. Due to the changing nature of the mycobacteria due to ineffective treatments or insufficient doses, the fight against this bacteria has been long, due to the appearance of monoresistance, polyresistance, evolving until today to the so-called extended resistance. All current research is aimed at better diagnostic tests and treatments that shorten its duration. This article reviews the history of medical treatment of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistant, treatment.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el bacilo de la tuberculosis es tan antiguo como la humanidad, el tratamiento de la enfermedad llegó mucho después; y éste, durante mucho tiempo fue con base en ensayo y error, con la selección de cepas resistentes de la bacteria a múltiples fármacos tal como sucede en la época actual. Este trabajo sólo hace mención de algunos de los esquemas que se han utilizado durante la historia del tratamiento de la tuberculosis.

LOS TRATAMIENTOS

El tratamiento efectivo se inició con la introducción de la estreptomycin en 1946, con el primer ensayo del *British Medical Research Council* (BMRC), e inmediatamente se encontró una muy importante mejoría en los enfermos tanto clínica, bacteriológica y radiológicamente.¹ Esto creó grandes esperanzas y se iniciaron tratamientos sólo con este fármaco. Sin embargo, cinco años después, los pacientes a quienes se administraba la estreptomycin morían en la

Correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Salazar-Lezama

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

Correo electrónico: miguelsalazar02@gmail.com

Recibido: 03-I-2024; aceptado: 20-III-2024.

Citar como: Salazar-Lezama MÁ. Consideraciones históricas del tratamiento médico de la tuberculosis. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (4):220-224. <https://dx.doi.org/10.35366/117938>

misma proporción que aquellos que no la recibían, lo anterior debido a la frecuente emergencia de resistencia a la estreptomina.² Posteriormente, el Medical Research Council (MRC) demostró que la combinación de estreptomina con el ácido paraaminosalicílico (PAS) reducía en forma importante la incidencia de resistencia a la estreptomina.³

En este contexto, en 1952 fue descubierta la isoniacida⁴ como un fármaco maravilloso que fue comparada sola, con la combinación estreptomina y PAS. Los resultados fueron comparables, pero se observó la aparición de resistencia a isoniacida, por lo que Crofton⁵ inició estudios de combinar a la isoniacida con estreptomina y PAS, reportando resultados sorprendentes en Inglaterra, Gales y Escocia; la duración del tratamiento duraba de uno a dos años. El tratamiento seguía siendo intrahospitalario. Este trabajo inspiró a la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis a diseñar un esquema a base de estreptomina, PAS e isoniacida, por tres meses, seguido de nueve meses de PAS e isoniacida. La respuesta fue buena, sin recaídas ni fracasos, pero con muchos abandonos.⁶ Este esquema requería de un año de hospitalización y era muy caro, lo que significaba que no podía ser accesible en países pobres. Lo anterior llevó a modificar el tratamiento, al sustituir el PAS por tiacetazona que era mucho más barata.⁷ Fue en 1960 que Wallace Fox publicó el estudio de la comparación del tratamiento ambulatorio contra el intrahospitalario y demostró que el primero era mucho más barato que el segundo.⁸ Un obstáculo era la adherencia al tratamiento, un año autoadministrado hacía muy difícil el obtener éxito en el mismo. Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) implementó la estrategia DOTS (*Directly Observed Treatment Short course*), para asegurar que el paciente ingiriera los medicamentos en presencia del personal de salud. Es en Madras cuando por primera vez se establece un régimen intermitente completamente supervisado.

Un hito importante en el tratamiento de la tuberculosis durante 1950 y 1960, fue la adición de la pirazinamida a la isoniacida y la estreptomina, debido a su acción de matar bacilos persistentes en los órganos, después del tratamiento con isoniacida y estreptomina.⁹

Investigaciones posteriores en el Instituto Pasteur reportaron que la rifampicina aceleraba la muerte de bacilos en el ratón. En la práctica clínica se demostró que la adición de rifampicina o pirazinamida a un régimen de seis meses reducía en forma significativa la tasa de recaídas.¹⁰ Posteriormente se llevaron a cabo diversos estudios que adoptaron diferentes conclusiones al tratamiento médico de la tuberculosis tales como: 1) el sinergismo de rifampicina con pirazinamida para la más rápida esterilización de las lesiones;¹¹⁻¹³ 2) la demostración de que la rifampicina fue un efectivo agente esterilizante a través de todo el tratamiento, mientras pirazinamida lo era sólo durante la fase inicial del tratamiento;¹⁴ y 3) la fase inicial debería de durar dos meses.

Lo interesante fue que, debido al costo de la rifampicina en aquella época, en la fase de continuación era sustituida por tiacetazona; sin embargo, con la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana, hubo una muy importante cantidad de reacciones tóxicas, por lo que tuvo que ser sustituida por etambutol, lo que además permitió acortar el tiempo de tratamiento de ocho a seis meses. Los resultados de este esquema de tratamiento fueron contundentes, publicados por el profesor Enarson de la Unión de Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.¹⁵ El régimen con rifampicina durante todo el tratamiento, seis meses, demostró ser mucho más efectivo que el de ocho, particularmente en aquellos pacientes que inicialmente tenían resistencia a la isoniacida. La OMS recomienda hasta ahora este régimen.

El optimismo acerca del tratamiento creció enormemente y fue asociado a un efecto inmediato en la fatalidad; los pacientes que hubieran fallecido por la enfermedad permanecían vivos. La tendencia de la mortalidad después de la quimioterapia fue ilustrada en Noruega; la mayor reducción ocurrió después de la introducción, cuando la multiterapia fue usada.¹⁶ De manera subsecuente, se demostró que los pacientes no recaían si ellos seguían disciplinadamente el multitratamiento prescrito.¹⁷ Con la adición de la rifampicina al tratamiento acortado, se hizo posible.

Después de la Segunda Guerra Mundial, hubo una gran epidemia de tuberculosis y surgió la necesidad de buscar las mejores estrategias para enfrentarla. Styblo, desde la Unidad de Investigación de Vigilancia Epidemiológica de la Haya, Países Bajos, y los Comités Científicos de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis de París,¹⁸ sentó las bases de la epidemiología moderna de la tuberculosis, elemento esencial de los actuales programas de control de la enfermedad. Además, Styblo tiene el gran mérito de haber sido el primero en demostrar la factibilidad de aplicar, en forma exitosa, los modernos programas de control de la tuberculosis en algunos de los países más pobres de África. Crofton sentó las bases del tratamiento moderno al establecer los principios universalmente aceptados hasta ahora.

Caneti, Rist y Grosset, del Instituto Pasteur de París, descubrieron los principios bacteriológicos en los cuales se asienta la moderna quimioterapia de la enfermedad; y lograron el método más empleado en el mundo para medir la sensibilidad del bacilo a los diferentes fármacos.

Fox y Mitchinson sentaron las bases del tratamiento demostrando, en sus estudios en Madras, que el tratamiento dentro del sanatorio no era necesario, ya que éste podía ser otorgado en forma intermitente en forma ambulatoria, y la importancia del tratamiento directamente observado. Esto fue demostrado posteriormente en Singapur y Hong Kong.¹⁹ Los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis fueron probados y confirmados entre 1948 y 1976.²⁰

Con la aparición de la rifampicina, sintetizada inicialmente en Italia en 1957, a partir de *Streptomyces mediterranei*, el medicamento se convirtió en un importantísimo integrante del tratamiento moderno de la tuberculosis. La rifampicina fue introducida inicialmente para casos farmacorresistentes. Sin embargo, basados en los estudios del *British Medical Research Council*, se demostró que, junto con la isoniacida, el régimen acortaba sustancialmente el tiempo de tratamiento, por lo que se incluyó en un elemento estándar a finales de los 70.²¹

En 1993, la OMS declaró a la tuberculosis como una emergencia global. En 1994, el organismo lanzó el programa DOTS (*Directly Observed Treatment Short course*), o TAES (tratamiento acortado estrictamente supervisado), con varios puntos que integraban este proyecto; entre ellos, el del tratamiento supervisado, es decir, el paciente debería tomar la medicación en presencia del personal de salud. Esta estrategia perdura hasta el día de hoy.²² El tratamiento directamente observado aseguraba la adherencia al tratamiento; pero otra medida importante, para evitar la no adherencia, fue la de incorporar medicamentos en una sola cápsula para impedir la «descontinuación selectiva» del tratamiento. Actualmente se prescribe el comprimido único de cuatro medicamentos en una fase inicial (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida), seguida de una fase de continuación con dos fármacos (isoniacida y rifampicina).

LA FARMACORRESISTENCIA

Los reportes publicados por las OMS y diferentes investigadores a partir de 1994 alertaron sobre el aumento de los casos de resistencia a los fármacos antituberculosos, en especial a la isoniacida y rifampicina, sobre todo en regiones de la Europa Oriental, de la antigua Unión Soviética y de China, así como de América Latina, en República Dominicana y Argentina.²³⁻²⁶ En México, Granich *et al.*²⁷ publicaron los resultados de la vigilancia a la farmacorresistencia a medicamentos antituberculosos, siendo éstos del 2.4% para la resistencia primaria a isoniacida y rifampicina, y del 22.4% para los casos previamente tratados. Lo anterior dio como conclusión que la resistencia a fármacos antituberculosos en México era de moderada a alta.

Ante la emergencia de los casos resistentes, y que la mayoría de éstos se encontraban en países de bajos recursos, la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias²⁸ (UICTER) y la OMS²⁹ dentro de sus guías incluyeron un tratamiento estandarizado en cuatro categorías. La Categoría II con cinco medicamentos que incluían los cuatro fármacos primarios más estreptomycinina; y la Categoría IV, casos «crónicos» que requerían ya abordaje por expertos. La categoría II se indicaba en fracasos, recaídas o abandonos; se recomendaba para aquellos países de escasos recursos que no contaban con

cultivos y pruebas de susceptibilidad para estos casos. Estos esquemas fueron diseñados por opiniones de expertos que no contaban con ensayos clínicos que los avalaran, lo que motivó a la OMS a no recomendar dichos esquemas, pues era necesario ser diseñados con base en pruebas de susceptibilidad.³⁰ Lo anterior fue corroborado en un metaanálisis publicado por Cohen *et al.*³¹ en donde los resultados del tratamiento variaron entre 11 y 85%, sobre todo en resistencia a isoniacida, rifampicina o ambas, en la que los resultados eran peores. La recomendación de este esquema de tratamiento sugerido por la OMS no era adecuada en regiones en donde la resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina (TBMDR) era alta.

RETRATAMIENTOS ESTANDARIZADOS E INDIVIDUALIZADOS

Debido a que la tuberculosis resistente era prevalente en países en vías de desarrollo, en donde los cultivos y las pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos eran de difícil acceso, además de largos períodos de espera en resultados y, agregado a lo anterior, la falta de medicamentos antituberculosos que, además de haber sido desechados anteriormente, eran tóxicos, caros y de difícil adquisición, y sobre todo a la falta de expertos en el tema, se diseñaron esquemas de retratamiento estandarizado con base en los perfiles de resistencia en cada región, y que fueran aplicables en condiciones de programa. Suárez *et al.*³² publicaron los resultados de un retratamiento estandarizado de 18 meses, a base de kanamicina, tres meses, ciprofloxacino, etionamida, pirazinamida y etambutol, con resultados en el éxito de curación de 48%. Como puede ser visto en el esquema, se agregaban pirazinamida y etambutol, fármacos ya utilizados anteriormente y tres nunca tomados. Por el contrario, Goble *et al.* utilizaron un régimen individualizado en 171 pacientes, que tenían una media de seis fármacos tomados con anterioridad, con un 56% de curación, evaluados previamente con pruebas de susceptibilidad, y recibiendo seis o más fármacos para el tratamiento.³³

Ante el alarmante aumento de casos resistentes, ya como una preocupación global, con incrementos de casos en los llamados «focos rojos», como algunas provincias en Rusia, Letonia, Estonia, China, India, Argentina, se iniciaron los intentos por dar tratamientos para la tuberculosis resistente. Sin embargo, esto afectaba principalmente a países con bajos recursos económicos, los cuales no contaban con pruebas de susceptibilidad ni con medicamentos de segunda línea para esta situación. Lo anterior dio paso a organizaciones como la Fundación Demian a iniciar estudios en retratamientos estandarizados; Van Deun³⁴ publicó los resultados de un retratamiento en Bangladesh en una cohorte de 58 pacientes tratados en tres fases: la fase I consistía en tres meses con kanamicina, clofazimi-

na, ofloxacina, protionamida, isoniácida, pirazinamida y etambutol en hospitalización; la fase II consistía en los mismos medicamentos excepto kanamicina, esto ya en forma ambulatoria; y una fase III a base de etambutol y protionamida por seis meses, con una tasa de curación del 69%. Este estudio originó más tarde el Estudio STREAM, (*Standardised Treatment Regimens of Anti-tuberculosis drugs for Multidrug-Resistant Tuberculosis*) 1 y 2.³⁵⁻³⁷ En el STREAM 2,³⁷ publicaron los resultados en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en varios países; los enfermos fueron asignados a cuatro grupos de tratamiento. El estudio dio como resultado evidencia importante de que en 76 semanas dos regímenes con bedaquiline, un régimen de nueve meses oral y uno de seis meses incluyendo un inyectable de segunda línea (kanamicina), eran superiores en eficacia, en casos resistentes a rifampicina y sin evidencia de resistencia a quinolonas o aminoglucósidos.

Mención aparte merece que las investigaciones efectuadas con nuevos medicamentos (bedaquilina,³⁸ delamanid,³⁹ pretomanid⁴⁰) y el reposicionamiento de otros antibióticos (como linezolid y clofazimina⁴¹) dieron un aporte muy importante al tratamiento de pacientes con resistencia a rifampicina, sensibles a quinolonas. Para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis altamente resistente: preXDR (resistencia simultánea a isoniácida, rifampicina y una quinolona y/o aminoglucósido) y XDR (resistencia simultánea a isoniácida, rifampicina, quinolona y aminoglucósido), fueron publicados trabajos muy importantes, como el estudio Nix,⁴² en el que se incluyeron a 109 pacientes, 71 XDR y 38 MDR, tratados con bedaquilina, pretomanid y linezolid por 26 semanas. En este estudio se utilizaron dosis de linezolid de 1,200 mg. El éxito en el tratamiento fue de 92% en los pacientes con MDR y de 89% para los XDR, con un promedio de 90%. El inconveniente de este esquema fue la gran cantidad de reacciones adversas al linezolid, por lo que en el estudio ZeNix⁴³ se redujo la dosis de éste para disminuir los efectos secundarios, sin afectar el éxito del tratamiento.

La OMS, en sus guías de tratamiento del 2022,⁴⁴ hace consideraciones acerca de los diferentes tratamientos en medicamentos y duración. En su nueva clasificación sólo recomienda utilizar amikacina o estreptomina, cuando no hay otros medicamentos disponibles. Se ubican como prioritarios las quinolonas, el bedaquiline y linezolid, y ya se toma en cuenta a clofazimina como medicamento antituberculoso.

El diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ha avanzado en forma importante en los últimos diez años. Las pruebas moleculares que incluyen la secuenciación de la micobacteria posibilitan saber en forma oportuna su perfil de susceptibilidad, lo que permitirá actuar con prontitud y dar el tratamiento adecuado.

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

REFERENCIAS

1. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ*. 1948;2(4582):769-782.
2. Fox W, Sutherland I, Daniels M. A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis; report to the Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee of the Medical Research Council. *Q J Med*. 1954;23(91):347-366.
3. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid; a Medical Research Council investigation. *BMJ*. 1950;2(4688): 1073-1085.
4. Treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid; an interim report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee. *Br Med J*. 1952;2(4787):735-746.
5. Crofton J. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1959;1(5138):1610-1614. doi: 10.1136/bmj.1.5138.1610.
6. International Union Against Tuberculosis. An international investigation of the efficacy of chemotherapy in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc*. 1964;34(2):83-191.
7. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa-fifth investigation. A co-operative study in East African hospitals, clinics and laboratories with the collaboration of the East African and British Medical Research Councils. *Tubercle*. 1970;51(2):123-151.
8. Tuberculosis Chemotherapy Centre. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull World Health Organ*. 1959;21(1):51-144.
9. McCune RM Jr, McDermott W, Tompsett R. The fate of *Mycobacterium tuberculosis* in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique. II. The conversion of tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug. *J Exp Med*. 1956;104(5):763-802. doi: 10.1084/jem.104.5.763.
10. Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1972;1(7760):1079-1085.
11. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle*. 1980;61(2):59-69. doi: 10.1016/0041-3879(80)90012-4.
12. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114(3):471-475. doi: 10.1164/arrd.1976.114.3.471.
13. Controlled trial of 2, 4 and 6 months of pyrazinamide in 6-month, 3x weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(4 Pt 1):700-706. doi: 10.1164/ajrccm/143.4_pt_1.700.
14. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. *Tubercle*. 1985;66(3):218-225. doi: 10.1016/0041-3879(85)90040-6.
15. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9441):1244-1251. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17141-9.
16. Bjarveit K. The tuberculosis situation in Norway. *Scand J Respir Dis*. 1978;102:28-35.

17. Nakielna EM, Cragg R, Grzybowski S. Lifelong follow up of inactive tuberculosis: its value and limitations. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112:765-772. doi: 10.1164/arrd.1975.112.6.765.
18. Enarson DA. Tuberculosis control in low-income countries. In: Reichman LE, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis. A comprehensive international approach.* 2da ed. New York: Marcel Dekker, 2000.p. 55-71.
19. Farga V, Caminero JA. La conquista de la tuberculosis. En: Farga V, Caminero JA. *Tuberculosis.* 3ra. Ed. Chile: Mediterráneo, 2011. p.3-13.
20. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(10 Suppl 2):S231-S279.
21. Fox W. The current status of short course of chemotherapy. *Tubercle.* 1979;60:177-190.
22. World Health Organization. Who tuberculosis program; framework for effective control. WHO/TB 1994:179.
23. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Lazlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, *et al.* Global surveillance for antituberculosis drug resistance. 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1641-1649. doi: 10.1056/nejm199806043382301.
24. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, King SJ, Renero A, *et al.* Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 2001;344(17):1294-1303. doi: 10.1056/nejm200104263441706.
25. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
26. WHO/International Union against Tuberculosis Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva: WHO, 1997:WHO/TB/97.229.
27. Granich RM, Balandrano S, Santaella JS, Binkin NJ, Castro KG, Márquez- Fiol A, *et al.* Survey of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in 3 Mexican states, 1997. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):639-644. doi: 10.1001/archinte.160.5.639.
28. Ait-Khaled N, Alarcón E, Armengol R, Bissel K, Boillot F, Caminero JA. *Management of tuberculosis: A guide to the essentials of good practice.* Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2010.
29. World Health Organization. *Treatment of tuberculosis: guidelines.* 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
30. World Health Organization. *Guidelines for treatment of drug susceptible tuberculosis and patient care.* WHO/HTM/TB/2017.05. Geneva, Switzerland: WHO, 2017.
31. Cohen DB, Meghji J, Squire SB. A systematic review of clinical outcomes on the WHO Category II retreatment regimen for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(10):1127-1134. doi: 10.5588/ijtld.17.0705.
32. Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G, *et al.* Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet.* 2002;359(9322):1980-1989. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08830-x.
33. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horseburgh Jr CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med.* 1993;328(8):527-532. doi: 10.1056/nejm199302253280802.
34. Van Deun A, Hamid Salim MA, Kumar Das AP, Bastian I, Portaels F. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(5):560-567.
35. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):684-692. doi: 10.1164/rccm.201001-0077oc.
36. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PP, Chiang CY, *et al.* Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:353. doi: 10.1186/1745-6215-15-353.
37. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, *et al.* Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10366):1858-1868. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02078-5.
38. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, *et al.* The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2397-2405. doi: 10.1056/nejmoa0808427.
39. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, *et al.* Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2151-2160. doi: 10.1056/nejmoa1112433.
40. Diacon AH, Dawson R, du Bois J, Narunsky K, Venter A, Donald PR, *et al.* Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3027-3031. doi: 10.1128/aac.06125-11.
41. Palomino JC, Martin A. Is repositioning of drugs a viable alternative in the treatment of tuberculosis? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):275-283. doi: 10.1093/jac/dks405.
42. Conradie F, Diacon AH, MD, Ngubane N, Howell P, Everitt D, M. Crook AM, *et al.* Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902. doi: 10.1056/nejmoa1901814.
43. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, *et al.* Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387(9):810-823. doi: 10.1056/nejmoa2119430.
44. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



Benz[a]Anthracene exposure from e-cigarettes and its association with lung carcinogenesis. Descriptive review

Exposición al Benzo[a]Antraceno emitido de los cigarrillos electrónicos y su asociación con la carcinogénesis pulmonar. Revisión descriptiva

Jesús Valencia-Cervantes,*[†] Martha Patricia Sierra-Vargas*

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

[†]Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías, Ciudad de México.

ABSTRACT. Smoking is associated with a variety of adverse health effects, including cardiovascular and respiratory diseases, stroke, coronary heart disease, and cancer. Despite this, its use is widely prevalent throughout the world. In the past two decades, electronic cigarettes have emerged as an alternative to the use of conventional cigarettes. Nevertheless, the use of electronic cigarettes is not without adverse effects, particularly among adolescents and young adults, where respiratory, cardiovascular, and neurological damage has been demonstrated. However, further research is necessary to identify any potential association between electronic cigarette use and cancer incidence. Electronic cigarettes produce an aerosol upon heating e-liquids, which consist of mixtures of various compounds. These include particulate matter, nicotine, propylene glycol, glycerin, ethylene glycol, vitamin E, reactive oxygen species, heavy metals, volatile organic compounds, and polycyclic aromatic hydrocarbons, including Benz[a]Anthracene, which has the capacity to activate the aryl hydrocarbon receptor, that modulates the expression and activity of cytochrome P450 enzymes, thereby promoting the bioactivation of these compounds and the subsequent processes of mutagenesis and carcinogenesis. This review describes the potential risk of Benz[a]Anthracene content in electronic cigarettes, its activation-signaling pathway, and its association with lung carcinogenesis.

Keywords: electronic cigarettes, lung cancer, polycyclic aromatic hydrocarbons, cytochrome P450.

RESUMEN. El tabaquismo se asocia a varios efectos adversos para la salud, como enfermedades cardiovasculares y respiratorias, accidentes cerebrovasculares, cardiopatías coronarias y cáncer. A pesar de ello, su uso está muy extendido en todo el mundo. En las últimas dos décadas, los cigarrillos electrónicos han surgido como una alternativa para el uso de los cigarrillos convencionales. Sin embargo, el uso de cigarrillos electrónicos no está exento de efectos adversos, especialmente entre adolescentes y adultos jóvenes, donde se ha demostrado daño a nivel respiratorio, cardiovascular y neurológico. No obstante, se requiere mayor información sobre su posible asociación con la incidencia de cáncer. Los cigarrillos electrónicos producen un aerosol al calentar los e-líquidos, que consisten en mezclas de diversos compuestos, liberando material particulado, nicotina, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, vitamina E, especies reactivas de oxígeno, metales pesados, compuestos orgánicos volátiles e hidrocarburos aromáticos policíclicos, donde se incluye al Benzo[a]Antraceno, capaz de activar el receptor de hidrocarburos de arilo, que a su vez modula la expresión y actividad de las enzimas del citocromo P450, favoreciendo la bioactivación de estos compuestos, promoviendo la mutagénesis y la carcinogénesis. Esta revisión describe el posible riesgo del contenido de Benzo[a]Antraceno en los cigarrillos electrónicos, su vía de activación-señalización y su asociación con la carcinogénesis pulmonar.

Palabras clave: cigarrillos electrónicos, cáncer de pulmón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, citocromo P450.

Correspondence:

Martha Patricia Sierra-Vargas, MD

Departamento de Investigación en Toxicología y Medicina Ambiental, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

E-mail: mpsierra@iner.gob.mx

ORCID: 0000-0002-1894-745X

Received: IV-19-2024; accepted: V-30-2024

How to cite: Valencia-Cervantes J, Sierra-Vargas MP. Benz[a]Anthracene exposure from e-cigarettes and its association with lung carcinogenesis. Descriptive review. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (4):225-232. <https://dx.doi.org/10.35366/117939>

INTRODUCTION

The global number of tobacco users is estimated to be 1.3 billion, representing a significant public health concern worldwide. The Global Burden of Disease report indicates that 7 million individuals use tobacco, while approximately 1.3 million non-smokers are exposed to second-hand smoke.¹ Smoking increases the risk of developing various health issues, including cardiovascular and respiratory diseases, stroke, coronary heart disease, and certain types of cancer.² Despite being marketed as a substitute for smoking, electronic cigarettes (e-cigs) can produce potentially harmful vapors. Several studies have demonstrated that both e-cigs aerosols and traditional tobacco products have detrimental effects.³ The number of people who use e-cigs (vapers) reflects trends in nicotine consumption and is expected to reach 82 million in 2021, up from the previous estimate of 58 million in 2018. In the future, the displacement of smokers in low- and middle-income countries, where 80% of the total smoking population resides, is projected to have the most significant impact.^{4,5} The prevalence of vapers has consistently increased among individuals aged 21-24 years. However, the health risks associated with the use of e-cigs at an early age are currently unknown.⁶ As reported by Dahal et al., the concurrent use of e-cigs and conventional smoking was the most prevalent among older individuals. The females (44.7%) were more likely than the males (39.8%) to have initiated e-cig use at an earlier age. The majority of the older population (> 45 years) used e-cigs for the cessation of smoking (74.1%), whereas the majority of the younger population used them for recreational (50.2%).⁷ E-liquids (e-liqs) when are vaporized, they release compounds that may be equal to or different from the parent compound and may be more dangerous due to their physicochemical characteristics.⁸⁻¹⁰ This review evaluates the potential impact of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) compounds, particularly benz[a]anthracene (B[a]A) found in e-cigs, on the lung carcinogenic process. The information consulted was obtained using the keywords «electronic cigarettes», «polycyclic aromatic hydrocarbons», «aryl hydrocarbon receptor», and «lung cancer» in PubMed, Science Direct, Springer Link, and Science.gov. The works that employed in vitro and in vivo models were considered, regardless of the species used in the study.

Chemical composition of e-liqs and e-vapors

E-cigs consist of three primary components: an e-liq chamber, an atomizer, and a battery. The atomizer contains a heating coil activated by the battery, which heats the e-liq in the cartridge. This heating process produces an inhalable e-vapors (e-vaps) that resembles the smoke produced by traditional cigarettes. When the user inhales,

a sensor is triggered, initiating the heating process of the e-liq in the cartridge. E-liqs are a crucial component of the vaping system.^{9,11} When burned, cigarettes generate more than 7,000 chemicals, including at least 69 known to cause cancer or toxicity, from approximately 600 ingredients.² In contrast, e-cigs do not contain tobacco, but the temperature at which e-vaps is produced contributes to the formation of several compounds.¹¹ Kuehl et al., demonstrated that flavoring compounds undergo thermal degradation at both low (250 °C) and high (750 °C) temperatures. This process results in the formation of e-vaps containing ~300 compounds, including volatile organic compounds (VOCs), carbonyls (aldehydes and ketones), PAH, particulate matter, nicotine, propylene glycol, glycerol, ethylene glycol, vitamin E, flavors, reactive oxygen species (ROS), and heavy metals (Pb, Ni, and Cr).^{8-10,12} E-liqs flavors used to simulate or enhance the taste of e-cigs include compounds such as piperidine, butanoic acid, ethyl maltol, vanillin, 1-butanol 3-methyl acetate, and ethyl acetate. These compounds are classified as Generally Recognized as Safe due to their longstanding use in food production, but are limited to ingestion and do not extend to inhalation.¹³ Nawi et al., analyzed seventy-two e-liqs from over 60 brands to determine the principal presence of VOC, flavors, nicotine, propylene glycol, and glycerin in 75%, in addition, the analysis of e-liqs identified 116 compounds while e-vaps contained 275 compounds. Forty-two compounds were found in both e-liqs and e-vaps, seven were found only in e-liqs and thirty-eight were found only in e-vaps.¹¹ Also, Czoli et al., identified a total of 119 flavoring chemicals, including benzaldehyde (21.7%), vanillin (21.7%), and benzyl alcohol (19.9%). Other chemicals, such as 2-acetyl pyrazine, acrolein, cinnamaldehyde, diacetyl, toluene, diacetyl, acetone, and isopropyl alcohol, were also detected but at lower frequencies. It also found that tobacco-specific nitrosamines were present, which are potential carcinogens such as N-nitrosornicotine at 69.8% and nicotine-derived nitrosamine ketone at 42.1%.¹⁴ Beauval et al., identified trace elements (Cd, Cr, and Sb) in six e-liqs and their corresponding e-vaps. Some e-liqs samples contained pesticides such as chlorpyrifos ethyl and trifluralin, but they were not detected in the e-vaps. The major PAH found in e-liqs and e-vaps were naphthalene, phenanthrene, formaldehyde, and acetaldehyde.¹⁵

Kosarac et al., analyzed 825 e-liqs and identified 1,507 compounds, with the total chemicals detected exceeding 14,000, including nicotine, propylene glycol, glycerol, β -Nicotyrine, and nicotine oxidation products.¹⁶ Finally, Larcombe et al, found in sixty-five samples of e-liqs and e-vaps containing excipients, solvents, flavorings, nicotine, and PAH such as B[a]P, B[a]A, acenaphthylene, acenaphthene, anthracene (ANT), chrysene, fluorene, fluoranthene, phenanthrene, naphthalene (NAP), and

pyrene. It is important to note that B[a]P and B[a]A have mutagenic and carcinogenic properties. Although low levels of PAH in e-cigs and e-vaps products may not individually pose a risk of causing disease, their presence as a mixture may potentiate their effects and lead to adverse health outcomes.¹⁷ Compounds such as B[a]A, found in e-cigs and belong to the PAH group, are of great concern due to their ability to cause mutagenesis and carcinogenesis.¹⁸ The processes are initiated by activating the aryl hydrocarbon receptor (AHR) and cytochrome P450 (CYP) enzymes, which play a significant role in the bioactivation and metabolism of carcinogenic agents.¹⁹ Figure 1A and 1B illustrates the classification of compounds and the PAH identified in e-cigs and e-vaps.

Activation of the AHR

PAH are a group of chemicals that contain two or more fused aromatic rings. Sixteen are priority pollutants due to their high occurrence and toxicity. Among them, B[a]P, B[a]A, benzo[b]fluoranthene, benzo[j]fluoranthene, and benzo[k]fluoranthene have been found to have genotoxic, mutagenic, and carcinogenic effects.¹⁸ The toxicity of PAH is associated with reactive electrophilic metabolite formation and the activation of cellular receptors, such as the AHR. The AHR is a transcription factor that belongs to the basic helix-loop-helix-PER-ARNT-SIM (bHLH-PAS) subgroup of the bHLH superfamily and is exclusively activated by ligands. Activation of the AHR pathway leads to the transcription of several CYP genes, which play a significant role in the bioactivation and metabolism of carcinogenic agents.¹⁹ Figure 2 shows how PAH, such as B[a]A, activate the AHR pathway by regulating the expression of CYP involved in their metabolism. Many compounds bind to the AHR with high affinity, causing ligand-dependent changes in its activity. The AHR is an attractive target

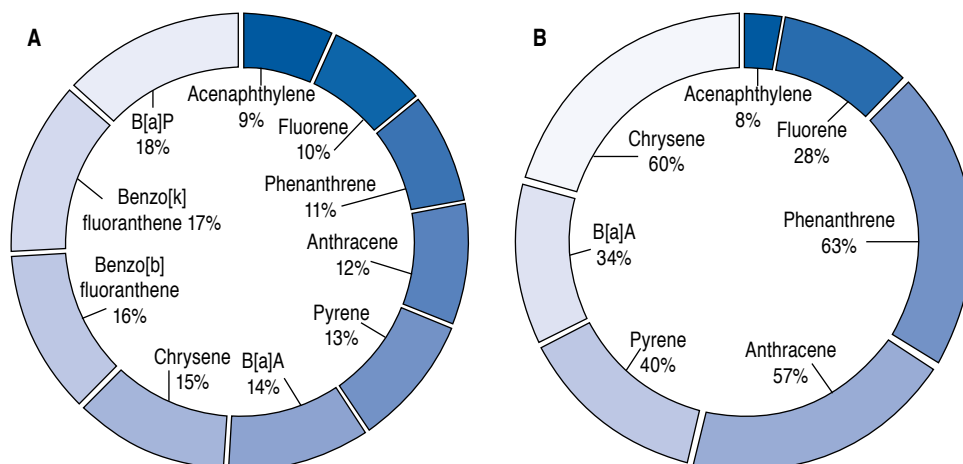
for small molecule manipulation due to its potential for strong agonist activity. Examples of compounds that fall under this category include persistent planar halogenated polycyclic hydrocarbons (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran, B[a]A, B[a]P, 3-methylcholanthrene, and β -naphthoflavone), flavonoids (quercetin, apigenin, and kaempferol) and cruciferous vegetables (curcumin, indole-3-carbinol), are considered ligands.¹⁹ Certain ligands, including resveratrol and galangin, can display agonist and antagonist activities.²⁰

Formation of a 3,4-diol-1,2-epoxide metabolite of B[a]A

B[a]A is mainly produced by burning fossil fuels and is found in tobacco smoke. It can bind to suspended particulate matter and accumulate in aquatic organisms. It can also adsorb solid particles in soil, which extends its half-life to 261 days. Its atmospheric half-life is about 7.7 hours due to photochemical degradation.²¹ Figure 3 shows the principal metabolic pathway for the carcinogenic mechanisms of B[a]A by CYP1A1. The stereoisomeric diol epoxides found in the bay-region exhibit significant tumor-initiating activity. It is widely acknowledged that diol epoxides formed from the oxidative metabolism of PAH compounds in the bay-region are more mutagenic than their non-bay counterparts. Furthermore, the resulting adduct structures impede DNA replication and repair, leading to increased mutations. Mutagenicity was observed in bay-region B[a]A adducts when tested in a repair-deficient prokaryotic *in vivo* replication system. However, the corresponding non-bay region adducts of B[a]A were easily bypassed by *Escherichia coli* replication complexes and were not mutagenic.²² Song et al., discovered that exposing hepatoblastoma HepG2 cells to B[a]A led to an increase in gene and protein expression for CYP1A1 and CYP1B1. Furthermore, it was found that B[a]A-3,4-diol-1,2-epoxide has more potent cytotoxic and

Figure 1:

A) Identification of PAH in e-liqs and e-vaps. B) of e-cigs. Benz[a]Anthracene (B[a]A), Benzo[a]Pyrene (B[a]P). The chemical composition of 65 e-liqs before and after an accelerated aging process.



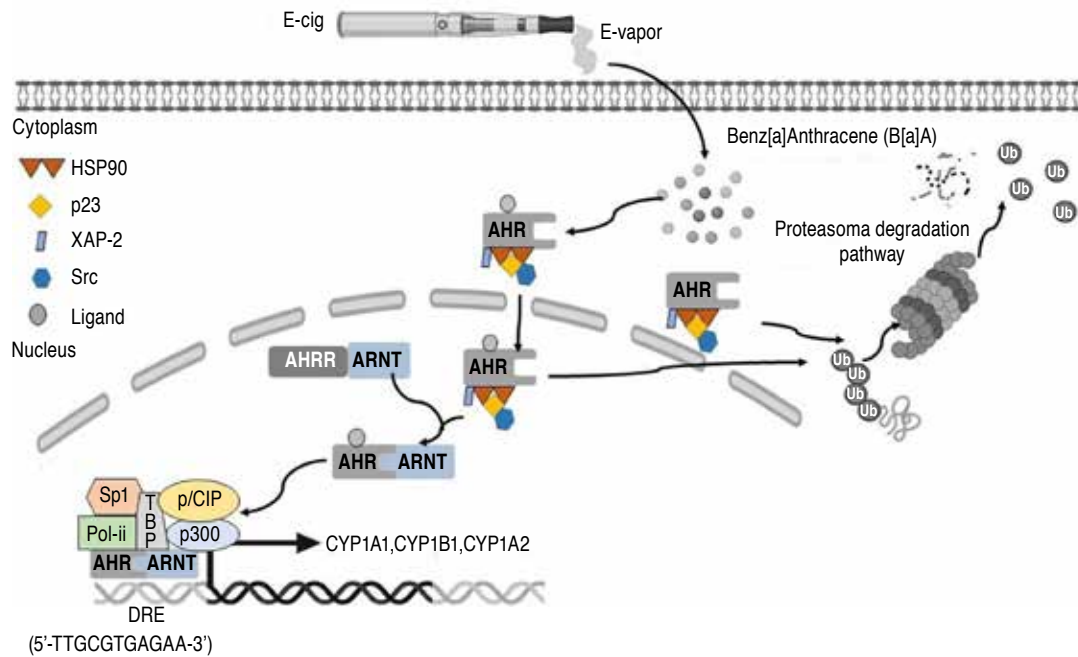


Figure 2: The activation of the AHR pathway by B[a]A. E-liqs are heated and produce e-vaps that contains chemical compounds, including PAH like B[a]A. These compounds activate the AHR pathway by regulating the expression of CYP involved in their metabolism. Certain genes regulate enzymes involved in phase I xenobiotic metabolism, including CYP isoforms 1A1, 1A2, and 1B1. Heat Shock Protein 90 (HSP90); Hepatitis B virus X-associated protein 2 (XAP2); p23; Src kinase; Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (ARNT); Dioxin Response Element (DRE); Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor (AHRR).

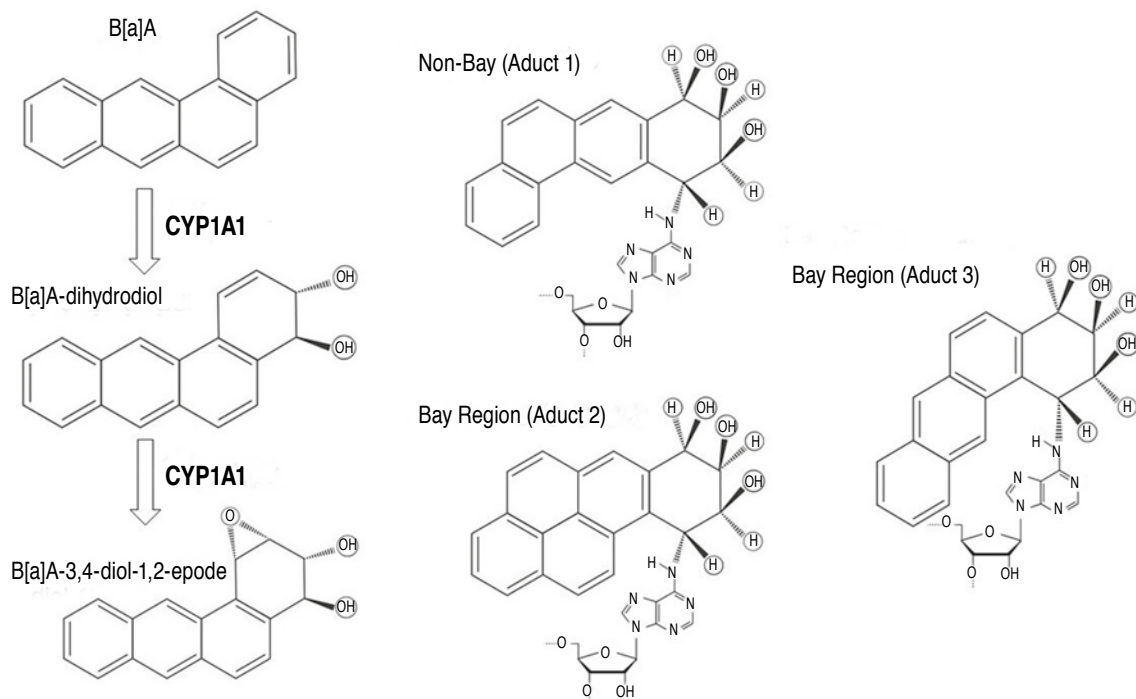


Figure 3: Formation of metabolites of B[a]A by CYP1A1. CYP1A1 metabolically activates B[a]A, forming the carcinogenic compound B[a]A-3,4-diol-,2-epoxide. This compound is classified as a non-bay-region B[a]A adduct 1 ((8S,9R,10S,11R)-N6-[11-(8,9,10,11-Tetrahydro-8,9,10-trihydroxybenz[a]anthracenyl)]-2'-deoxyadenosyl) and a bay-region adduct 2 (-)-(7S,8R,9S). 10R)-N6-[10-(7,8,9,10-Tetrahydro-7,8,9-trihydroxybenzo[a]pyrenyl)]-2'-deoxyadenosyl and bay-region adduct 3 ((1R,2S,3R,4S)-N6-[1-(1,2,3,4-Tetrahydro-2,3,4-trihydroxybenz[a]anthracenyl)]-2'-deoxyadenosyl).

genotoxic effects than higher doses of B[a]A.²³ The results also suggest that treatment with trans-3,4-dihydroxy-3,4-dihydro-B[a]A in mice resulted in a 24% incidence of malignant lymphoma, while only 4% of the subjects treated with B[a]A developed the same condition. Moreover, it was found that trans-3,4-dihydroxy-3,4-dihydro-B[a]A induced about 35 times more lung adenomas than B[a]A.²⁴ Additionally, Wood *et al.*, reported that B[a]A-3,4-dihydrodiol was 10 times more mutagenic than B[a]A in *Salmonella typhimurium*. Furthermore, it was discovered that trans-dihydrodiol-B[a]A can cause skin tumors in female CD-1 mice. The mutagenic activity of the two diastereomeric 1,2-epoxides of trans-3,4-dihydrodiol-B[a]A is significantly higher in *Salmonella typhimurium* and strain V79-6 of Chinese hamster lung cells than the diastereomeric pairs of B[a]A-8,9-diol-10,11-epoxides or B[a]A-10,11-diol-8,9-epoxides.^{25,26} Additionally, male mice exposed to the (+)-diol-epoxide-2 isomer showed a significant incidence of hepatic tumors. The results indicate that bay-region epoxides of unsubstituted PAH are reactive forms of these carcinogenic compounds.²⁵⁻²⁷ According Levin *et al.*, reported a significant occurrence of tumors caused by two isomers of bay-region diol-epoxides. The (+)-diol-epoxide-2 isomer induced a 100% incidence of lung tumors in mouse models, whereas the (+)-diol-epoxide-1 isomer produced a 31% incidence.²⁸

Regulation of cellular functions by the AHR and CYP1 family in the lung

PAH are lipophilic compounds that can passively diffuse across cell membranes when inhaled. Enzymes, including CYP, metabolize PAH to form phenols, catechols, and quinones. These compounds can react with DNA, forming adducts, such as diol-epoxides, radical cations, or reactive and redox-active quinones.²⁹ The activation of AHR increased in human bronchial epithelial cells, associated with pulmonary diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease.³⁰ Matsumoto *et al.*, demonstrated that AHR plays a significant role in carcinogenesis induced by airborne particulate extract in mice, as well as in the activation of carcinogenic PAH by CYP1A1.³¹ Additionally, Lin *et al.*, found that the protein expressions of AHR were higher in two out of four adenocarcinoma A549 cells compared to bronchial epithelial BEAS-2B cells and squamous carcinoma cells.³² The metabolism of PAH involves three functional genes in two subfamilies of the CYP1 family. The catalytic activities of CYP1 enzymes overlap and include hydroxylation and other oxidative transformations of B[a]P, B[a]A, and other aromatic substances.³³ CYP are responsible for processing 75% of the xenobiotics in humans.³⁴ Shimada *et al.*, found that tumor formation rates were lower in CYP1B1

gene-knockout mice treated with 7,12-dimethyl-B[a]A and dibenzo[a,l]pyrene compared to wild-type mice.³⁵ Additionally, PAH and polyhalogenated hydrocarbons, such as 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, induce gene expression of CYP1A1 and CYP1B1 via the AHR. Additionally the effects of three PAH (5-methylchrysene, B[a]P) and B[a]A inhibited the metabolic activation of 5-methylchrysene-1,2-diol, B[a]P-7,8-diol, dibenzo[a,l]pyrene-11,12-diol, and 2-amino-3,5-dimethylimidazo[4,5-f]quinolone to genotoxic metabolites catalyzed by CYP isoforms 1A1, 1B1, and 1A2 in *Salmonella typhimurium*.³⁶ The distribution of CYP1 enzymes was detected in bronchial and bronchiolar epithelium, Clara cells, alveolar lining cells, and alveolar macrophages. CYP1A1 expression is limited to the epithelium of the peripheral airways in the lungs of smokers and does not extend to bronchial epithelium larger than > 1 mm in diameter. Furthermore, alveolar macrophages do not express CYP1A1.³⁷

Diseases of the respiratory tract associated with B[a]A

PAH mixtures have short-term (acute) effects that cause skin irritation and inflammation; ANT, B[a]P, and NAP are direct skin irritants. Additionally, ANT and B[a]P have been reported to be skin sensitizers, causing an allergic reaction in animal models and humans. Long-term (chronic) effects include decreased immune function, cataracts, and damage to the kidneys, liver, and lungs, resulting in breathing problems, asthma-like symptoms, immunotoxicity, neurodevelopmental abnormalities, thyroid dysfunction, and disruption of steroid hormones and reproductive functions.^{38,39} The American Cancer Society is closely monitoring research on the health effects and symptoms of newly introduced tobacco products with PAH, such as coughing, shortness of breath, chest pain, nausea, vomiting, or other related.⁴⁰

Analysis of epithelial cells from biopsy samples revealed approximately 300 differentially expressed proteins in the airways of smokers and vapers. Among these, seventy-eight proteins showed alterations in both groups, while 113 were unique to vapers. The study found that vapers exhibited increased levels of CYP1B1. Additionally, the research showed that e-liqs rapidly enter the cells. The study also observed that propylene glycol and vegetable glycerin decrease membrane fluidity and hinder protein diffusion, suggests that long-term vaping may have significant biological effects on the lungs, which could lead to the development of chronic lung disease.⁴¹ E-vaps on human bronchial epithelial HBEC cells resulted in 546 differentially expressed genes among the e-cigs, tobacco cigarettes, and air-exposed groups. Moreover, the exposure to e-cigs activated genes associated with oxidative and xenobiotic stress pathways and increased the production of ROS.⁴²

E-cigs or vaping use-associated lung injury (EVALI) can cause severe lung damage and inflammation. The vitamin E acetate is the most recognized agent associated with e-cig use with EVALI, as evidenced by the presence of vitamin E acetate in bronchoalveolar lavage fluid samples of 48/51 patients with EVALI, in contrast to the absence of vitamin E acetate in the samples obtained from the healthy control.⁴³ Among hospitalized patients with EVALI, several chronic conditions were prevalent, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cardiac disease, and any mental health condition.⁴⁴ Nicotinic acetylcholine receptors regulate the cystic fibrosis transmembrane conductance (CFTR) in the airways. Inhaling nicotine can adversely affect these receptors, leading to impaired CFTR function. This decrease in CFTR function has been associated with the progression of asthma, hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease.^{9,45-47}

Lung cancer

Genetic susceptibility and multiple factors contribute to the activation and elimination of PAH, which can lead to lung cancer development. Exposure to PAH for extended periods was associated with tumor formation in various organs, such as the lungs, prostate, bladder, colon, stomach, breast, and oral cavity.⁴⁸ Staudt *et al.*, discovered that after inhaling e-cigs containing nicotine, ten non-smokers experienced alterations in the transcriptomes of small airway epithelium and alveolar macrophages and elevated levels of plasma endothelial microparticles, disrupt normal human lung homeostasis.⁴⁹ Cioroiu *et al.*, assessed the levels of PAH in the lungs of thirty-one Romanian patients with lung cancer, identified fifteen PAH, including B[a]P, B[a]A, fluoranthene, benzo[b]fluoranthrene, and benzo[k]fluoranthrene.⁵⁰ This compelling evidence that PAH are etiological factors in human lung cancer. Tang *et al.*, demonstrated that exposure to e-cigs for fifty-four weeks in FVB/N mice resulted in the development of lung adenocarcinomas (22.5%) and bladder urothelial hyperplasia (57.5%). This indicates that e-cigs damage DNA in both lung and bladder tissues and inhibit DNA repair in the lungs.⁵¹ Canistro *et al.*, found that e-vaps have co-mutagenic and cancer-initiating effects on male Sprague Dawley rats, discovered that e-cigs enhance the activity of phase-I carcinogen-bioactivation enzymes, leading to increased production of ROS and DNA oxidation, resulting in 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine.⁴⁷ Lee *et al.*, investigated the impact of nitrosamines from e-cigs on DNA damage in multiple organs of FVBN mice and discovered the presence of mutagenic O6-methyldeoxyguanosines and γ -hydroxy-1,N2-propano-deoxyguanosines in the lung, bladder, and heart and found a significant reduction in DNA-repair activity and repair proteins in the lung.⁵² Zahedi *et al.*, showed that exposure of human adenocarcinoma A549 cells

to menthol or tobacco-flavored e-liqs or e-vaps induced an Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT). This transition was characterized by the acquisition of a fibroblast-like morphology, loss of cell-to-cell junctions, internalization of E-cadherin, increased motility, and upregulation of other EMT markers in the oral epithelium of both vapers and smokers. Molecular pathway showed that cancer was the primary disease associated with the deregulated genes in both vapers and smokers, with a prevalence of ~62% and ~79%, respectively.⁵³ According to Tommasi *et al.*, the Wnt/Ca²⁺ pathway was the most affected in vapers, while the integrin signaling pathway was in smokers. The GTPases signaling pathway was identified as the top disrupted pathway.⁵⁴ It has been demonstrated that menthol has direct toxic effects on the lung and other tissues and potential oncogenic effects.⁵⁵ Other substances found in e-cigarettes include formaldehyde, toluene, acetaldehyde, and acrolein, as well as heavy metals that are associated with the incidence of cancer of the head, neck, bladder, and breast. However, further research is required to substantiate the direct relationship between these compounds and the incidence of a specific type of cancer.⁵⁶

CONCLUSION

E-cigs, as an alternative to conventional cigarettes, do not prevent the occurrence of adverse effects. The e-vaps contain several chemical compounds, including PAH such as B[a]A, which is a potential carcinogen. When the e-vaps are generated, they release other compounds that are equally or more toxic than the parent compounds. The evidence indicates that B[a]A regulates the AHR signaling pathway, which in turn induces the expression of CYP genes that participate in the metabolism of this PAH, favoring the formation of active metabolites with carcinogenic capacity. This suggests that B[a]A may be an etiological factor in human lung cancer. Furthermore, the presence of low levels of PAH in e-cigs and e-vaps products may not individually pose a risk of causing disease. However, their combined presence may potentiate their effects and lead to adverse health outcomes. Currently, there is no official regulation of the chemical composition of e-liqs, making their control and sales difficult. Although e-cigs have gained popularity among young people since their appearance two decades ago, recent information warns about potential health risks associated with their use. Therefore, it is necessary to identify molecular targets and signaling pathways that can prevent the emergence of any disease.

Acknowledgments: the authors gratefully acknowledge Estancias Posdoctorales por México 2022 (1), CONAHCYT.

Funding: the authors gratefully acknowledge the Proyecto de Ciencia Frontera 2019 (CF-MG-20191024195736984-840342).

Conflict of interests: the authors declare no interest conflicts.

Author contributions: the manuscript was developed through a collaborative process by JVC and MPSV. The same authors were also responsible for the collection and analysis of data for purposes of manuscript revision. The authors have read and approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Smoking Tobacco Use Prevalence 1990-2019. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2021. doi: 10.6069/FVQE-GR75.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
- Hiemstra PS, Bals R. Basic science of electronic cigarettes: assessment in cell culture and in vivo models. *Respir Res.* 2016;17(1):127. doi: 10.1186/s12931-016-0447-z.
- Jerzyński T, Stimson GV, Shapiro H, Król G. Estimation of the global number of e-cigarette users in 2020. *Harm Reduct J.* 2021;18(1):109. doi: 10.1186/s12954-021-00556-7.
- Jerzyński T, Stimson GV. Estimation of the global number of vapers: 82 million worldwide in 2021. *Drugs Habits Soc Policy.* 2023;24(2):91-103. doi: 10.1108/DHS-07-2022-0028.
- Boakye E, Osuji N, Erhabor J, Obisesan O, Osei AD, Mirbolouk M, et al. Assessment of patterns in e-Cigarette use among adults in the US, 2017-2020. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2223266. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23266.
- Dahal R, Bhattarai A, Adhikari K. Age and sex-related patterns of electronic cigarette use in the general population: Supporting a de novo substance use pattern. *Popul Med.* 2022;4:32. doi: 10.18332/popmed/157270.
- Hahn J, Monakhova YB, Hengen J, Kohl-Himmelseher M, Schüssler J, Hahn H, et al. Electronic cigarettes: overview of chemical composition and exposure estimation. *Tob Induc Dis.* 2014;12(1):23. doi: 10.1186/s12971-014-0023-6.
- Alshareef H, Omaye S. Toxicology of commonly found ingredients in e-Cigarettes: A brief review. *Health.* 2021;13(11):1396-1409. <http://dx.doi.org/10.4236/health.2021.1311100>.
- Pinto MI, Thissen J, Hermes N, Cunningham A, Digard H, Murphy J. Chemical characterisation of the vapour emitted by an e-cigarette using a ceramic wick-based technology. *Sci Rep.* 2022;12(1):16497. doi: 10.1038/s41598-022-19761-w.
- Nawi MN, Zain SM, Ng C, Fairulnizal MN. Chemical constituents in E-cigarette Liquids and Aerosols. *J Environ Prot.* 2020;11:664-681. doi: 10.4236/jep.2020.119040.
- Kuehl PJ, McDonald JD, Weber DT, Khlystov A, Nystoriak MA, Conklin DJ. Composition of aerosols from thermal degradation of flavors used in ENDS and tobacco products. *Inhal Toxicol.* 2022;34(11-12):319-328. doi: 10.1080/08958378.2022.2103602.
- Tierney PA, Karpinski CD, Brown JE, Luo W, Pankow JF. Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. *Tob Control.* 2016;25(e1):e10-15. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-052175.
- Czoli CD, Goniewicz ML, Palumbo M, Leigh N, White CM, Hammond D. Identification of flavouring chemicals and potential toxicants in e-cigarette products in Ontario, Canada. *Can J Public Health.* 2019;110(5):542-550. doi: 10.17269/s41997-019-00208-1.
- Beauval N, Antherieu S, Soyez M, Gengler N, Grova N, Howsam M. Chemical evaluation of electronic cigarettes: multicomponent analysis of liquid refills and their corresponding aerosols. *J Anal Toxicol.* 2017;41(8):670-678. doi: 10.1093/jat/bkx054.
- Kosarac I, Kubwabo C, Fan X, Siddique S, Petraccone D, He W. Open characterization of vaping liquids in Canada: chemical profiles and trends. *Front Chem.* 2021;9:756716. doi: 10.3389/fchem.2021.756716.
- Larcombe A, Allard S, Pringle P, Mead-Hunter R, Anderson N, Mullins B. Chemical analysis of fresh and aged Australian e-cigarette liquids. *Med J Aust.* 2022;216(1):27-32. doi: 10.5694/mja2.51280.
- Zelinkova Z, Wenzl T. The Occurrence of 16 EPA PAHs in Food - A Review. *Polycycl Aromat Compd.* 2015;35(2-4):248-284. doi: 10.1080/10406638.2014.918550.
- Murray IA, Patterson AD, Perdew GH. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(12):801-814. doi: 10.1038/nrc3846.
- Beischlag TV, Luis Morales J, Hollingshead BD, Perdew GH. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2008;18(3):207-250. doi: 10.1615/critrevueukargeneexpr.v18.i3.20.
- Gray JP, Hall GJ. Benz[a]anthracene. *Encyclopedia of Toxicology (Third edition)*, Academic Press; 2014. p. 413-414. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00247-5.
- Li Z, Kim HY, Tamura PJ, Harris CM, Harris TM, Stone MP. Role of a polycyclic aromatic hydrocarbon bay region ring in modulating DNA adduct structure: the non-bay region (8S,9R,10S, 11R)-N(6)-[11-(8,9,10,11-tetrahydro-8,9, 10-trihydroxybenz[a]anthracenyl)]-2'-deoxyadenosyl adduct in codon 61 of the human N-ras protooncogene. *Biochemistry.* 1999;38(45):14820-14832. doi: 10.1021/bi991607z.
- Song MK, Kim YJ, Song M, Choi HS, Park YK, Ryu JC. Formation of a 3,4-diol-1,2-epoxide metabolite of benz[a]anthracene with cytotoxicity and genotoxicity in a human in vitro hepatocyte culture system. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012;33(2):212-225. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.020.
- Wislocki PG, Kapitulnik J, Levin W, Lehr R, Schaefer-Ridder M, Karle JM, et al. Exceptional carcinogenic activity of benz[a]anthracene 3,4-dihydrodiol in the newborn mouse and the bay region theory. *Cancer Res.* 1978;38(3):693-696.
- Wood AW, Levin W, Lu AY, Ryan D, West SB, Lehr RE, et al. Mutagenicity of metabolically activated benzo[a]anthracene 3,4-dihydrodiol: evidence for bay region activation of carcinogenic polycyclic hydrocarbons. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976;72(2):680-686. doi: 10.1016/s0006-291x(76)80093-9.
- Wood AW, Levin W, Chang RL, Lehr RE, Schaefer-Ridder M, Karle JM, et al. Tumorigenicity of five dihydrodiols of benz(a)anthracene on mouse skin: exceptional activity of benz(a)anthracene 3,4-dihydrodiol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(8):3176-3179. doi: 10.1073/pnas.74.8.3176.
- Wood AW, Chang RL, Levin W, Lehr RE, Schaefer-Ridder M, Karle JM, et al. Mutagenicity and cytotoxicity of benz[alpha]anthracene diol epoxides and tetrahydro-epoxides: exceptional activity of the bay region 1,2-epoxides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(7):2746-2750. doi: 10.1073/pnas.74.7.2746.
- Levin W, Chang RL, Wood AW, Thakker DR, Yagi H, Jerina DM, et al. Tumorigenicity of optical isomers of the diastereomeric bay-region

- 3,4-diol-1,2-epoxides of benzo(c)phenanthrene in murine tumor models. *Cancer Res.* 1986;46(5):2257-2261.
29. Moorthy B, Chu C, Carlin DJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. *Toxicol Sci.* 2015;145(1):5-15. doi: 10.1093/toxsci/kfv040.
 30. Chiba T, Chihara J, Furue M. Role of the arylhydrocarbon receptor (AhR) in the pathology of asthma and COPD. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:372384. doi: 10.1155/2012/372384.
 31. Matsumoto Y, Ide F, Kishi R, Akutagawa T, Sakai S, Nakamura M, et al. Aryl hydrocarbon receptor plays a significant role in mediating airborne particulate-induced carcinogenesis in mice. *Environ Sci Technol.* 2007;41(10):3775-3780. doi: 10.1021/es062793g.
 32. Lin P, Chang H, Tsai WT, Wu MH, Liao YS, Chen JT, et al. Overexpression of aryl hydrocarbon receptor in human lung carcinomas. *Toxicol Pathol.* 2003;31(1):22-30. doi: 10.1080/01926230390173824.
 33. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-141. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
 34. Guengerich FP, Wilkey CJ, Phan TTN. Human cytochrome P450 enzymes bind drugs and other substrates mainly through conformational-selection modes. *J Biol Chem.* 2019;294(28):10928-10941. doi: 10.1074/jbc.ra119.009305.
 35. Shimada T, Fujii-Kuriyama Y. Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1. *Cancer Sci.* 2004;95(1):1-6. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03162.x.
 36. Shimada T, Guengerich FP. Inhibition of human cytochrome P450 1A1-, 1A2- and 1B1-mediated activation of procarcinogens to genotoxic metabolites by polycyclic aromatic hydrocarbons. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(2):288-294. doi: 10.1021/tx050291v.
 37. Hukkanen J, Pelkonen O, Raunio H. Expression of xenobiotic-metabolizing enzymes in human pulmonary tissue: possible role in susceptibility for ILD. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:122s-126s.
 38. Abdel-Shafy HI, Mansour M. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation, *Egypt J Petrol.* 2016;25(1):107-123. doi: 10.1016/j.ejpe.2015.03.011.
 39. Larigot L, Juricek L, Dairou J, Coumoul X. AhR signaling pathways and regulatory functions. *Biochim Open.* 2018;7:1-9. doi: 10.1016/j.biopen.2018.05.001.
 40. Schier JG, Meiman JG, Layden J, Mikosz CA, VanFrank B, King BA, et al.; CDC 2019 Lung Injury Response Group. Severe pulmonary disease associated with Electronic-Cigarette-Product Use - Interim Guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(36):787-790. doi: 10.15585/mmwr.mm6836e2 Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(38):830. doi: 10.15585/mmwr.mm6838a4.
 41. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, Rowell TR, Davis ES, Rogers K, et al. Chronic E-Cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):67-76. doi: 10.1164/rccm.201710-2033oc.
 42. Moses E, Wang T, Corbett S, Jackson GR, Drizik E, Perdomo C, et al. Molecular impact of electronic cigarette aerosol exposure in human bronchial epithelium. *Toxicol Sci.* 2017;155(1):248-257. doi: 10.1093/toxsci/kfw198.
 43. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(8):697-705. doi: 10.1056/nejmoa1916433.
 44. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore PP, Armatas C, Byers P, et al. Lung Injury Response Mortality Working Group. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1589-1598. doi: 10.1056/nejmoa1915314.
 45. Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res.* 2021;22(1):151. doi: 10.1186/s12931-021-01737-5.
 46. Wang L, Wang Y, Chen J, Liu P, Li M. A review of toxicity mechanism studies of electronic cigarettes on respiratory system. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5030. doi: 10.3390/ijms23095030.
 47. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Babot Marquillas C, Buschini A, Lazzaretti M, et al. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk. *Sci Rep.* 2017;7(1):2028. doi: 10.1038/s41598-017-02317-8.
 48. Rengarajan T, Rajendran P, Nandakumar N, Lokeshkumar B, Rajendran P, Nishigaki I, Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on cancer. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015;5(3):182-189. doi: 10.1016/S2221-1691(15)30003-4.
 49. Staudt MR, Salit J, Kaner RJ, Hollmann C, Crystal RG. Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respir Res.* 2018;19(1):78. doi: 10.1186/s12931-018-0778-z.
 50. Cioroiu BI, Tarcau D, Cucu-Man S, Chisalita I, Cioroiu M. Polycyclic aromatic hydrocarbons in lung tissue of patients with pulmonary cancer from Romania. Influence according as demographic status and ABO phenotypes. *Chemosphere.* 2013;92(5):504-511. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.02.014.
 51. Tang MS, Wu XR, Lee HW, Xia Y, Deng FM, Moreira AL, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(43):21727-21731. doi: 10.1073/pnas.1911321116 Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(45):22884. doi: 10.1073/pnas.1918000116.
 52. Lee HW, Park SH, Weng MW, Wang HT, Huang WC, Lepor H, et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(7):E1560-E1569. doi: 10.1073/pnas.1718185115.
 53. Zahedi A, Phandthong R, Chaili A, Remark G, Talbot P. Epithelial-to-mesenchymal transition of A549 lung cancer cells exposed to electronic cigarettes. *Lung Cancer.* 2018;122:224-233. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.06.010.
 54. Tommasi S, Caliri AW, Caceres A, Moreno DE, Li M, Chen Y, et al. Deregulation of biologically significant genes and associated molecular pathways in the oral epithelium of electronic cigarette users. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):738. doi: 10.3390/ijms20030738.
 55. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, et al. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations. *Lung Cancer.* 2021;153:11-20. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.12.030.
 56. Sahu R, Shah K, Malviya R, Paliwal D, Sagar S, Singh S, et al. E-Cigarettes and associated health risks: an update on cancer potential. *Adv Respir Med.* 2023;91(6):516-531. doi: 10.3390/arm91060038.



Difusión pulmonar de monóxido de carbono: actualizaciones en las recomendaciones y procedimiento

Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: updates on recommendations and procedure

Gustavo I Centeno-Sáenz,* Irlanda Alvarado-Amador,* Florisel Almonte-Mora,* Atzimba E Castillo-Ayala,* Alan U Camacho-Jiménez,* Paulina Guinto-Ramírez,* Karla M Pérez-Kawabe,* Rogelio Pérez-Padilla,* Laura Gochicoa-Rangel,*[†] Luis Torre-Bouscoulet,[‡] Ileri Thirión-Romero*

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas;

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

RESUMEN. La capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono es una prueba que permite evaluar cuantitativamente la transferencia de oxígeno del aire alveolar a la hemoglobina sanguínea a través de la membrana alveolocapilar. Desde su descripción original en 1957, la prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono ha evolucionado gracias al advenimiento de los analizadores de gases de respuesta rápida. Actualmente, el método de medición de respiración única está sólidamente estandarizado y es el recomendado con fines clínicos. La prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única tiene implicaciones tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y el pronóstico de pacientes con enfermedades crónicas no sólo del sistema respiratorio. Este documento se actualiza con información propuesta por la *European Respiratory Society* y de la *American Thoracic Society* en los estándares de los años 2005, 2017 y 2021 e incluye las recomendaciones técnicas para sistemas de respiración única basados en los analizadores de gases de respuesta rápida aceptadas internacionalmente. A pesar de su valor clínicamente comprobado, la difusión pulmonar de monóxido de carbono es subutilizada, aunque se posiciona como la segunda prueba más importante después de la espirometría. Sin embargo, su relevancia es especialmente destacada en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales, enfisema y enfermedades vasculares pulmonares.

Palabras clave: pruebas de función pulmonar, capacidad de difusión pulmonar, monóxido de carbono, volumen alveolar.

ABSTRACT. The pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide is a test that allows quantitative evaluation of the transfer of oxygen from the alveolar air to its union with hemoglobin through the alveolo-capillary membrane. Since its original description in 1957, the pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide test has evolved thanks to the advent of rapid response gas analyzers, as well as standardization efforts and vast improvements in the software and reference values. Currently, the single-breath measurement method is strongly standardized and recommended for clinical purposes. The pulmonary carbon monoxide diffusing capacity with the single breath technique has implications for both the diagnosis and the follow-up and prognosis of patients with chronic diseases not limited to the respiratory system. This document is based on the 2005, 2017 and 2021 European Respiratory Society and American Thoracic Society standards to describe technical recommendations for rapid response gas analyzers-based with the single breath systems. The pulmonary carbon monoxide diffusing capacity is underutilized despite its clinically proven value, which ranks second only to spirometry testing. However, it holds particular relevance for patients with interstitial lung diseases, emphysema, and pulmonary vascular diseases.

Keywords: respiratory function tests, pulmonary diffusing capacity, carbon monoxide, alveolar volume.

Correspondencia:

Dra. Ileri Thirión-Romero,

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

Correo electrónico: ileri.thirion@iner.gob.mx

Recibido: 20-III-2024; aceptado: 13-IX-2024.

Citar como: Centeno-Sáenz GI, Alvarado-Amador I, Almonte-Mora F, Castillo-Ayala AE, Camacho-Jiménez AU, Guinto-Ramírez P et al. Difusión pulmonar de monóxido de carbono: actualizaciones en las recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (4):233-247. <https://dx.doi.org/10.35366/117940>

Abreviaturas:

ATPD = *ambient temperature, atmospheric pressure, dry conditions.*
 ATPS = *ambient temperature, atmospheric pressure, saturated with water vapour conditions.*
 ATS = *American Thoracic Society.*
 BHT = tiempo de apnea.
 BTPS = *body temperature, ambient pressure, saturated with water vapour conditions.*
 CH₃ = metano.
 COHb = carboxihemoglobina.
 DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono.
 DLCO_{sb} = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.
 EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa.
 EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 ERS = *European Respiratory Society.*
 ERV = volumen de reserva espiratoria.
 FRC = capacidad funcional residual.
 FVC = capacidad vital forzada.
 He = helio.
 IVC = capacidad vital inspiratoria.
 KCO = coeficiente de transferencia pulmonar para el monóxido de carbono.
 LIN = límite inferior de la normalidad.
 Ne = neón.
 PiO₂ = presión inspirada de oxígeno.
 RGA = analizadores de gases de respuesta rápida.
 RV = volumen residual.
 TI = tiempo inspiratorio.
 TLC = capacidad pulmonar total.
 TLCO = transferencia pulmonar de monóxido de carbono.
 VA = volumen alveolar.
 V_{IN} = volumen inspiratorio.
 V-Q = relación entre ventilación y perfusión.

INTRODUCCIÓN

La medición de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) ha experimentado una evolución significativa desde su estandarización en 1957 por Ogilvie *et al.*¹ El método clásico utilizaba muestras pequeñas de gas exhalado y se requerían varios minutos para medir la concentración de monóxido de carbono. En los últimos años se han desarrollado analizadores de gases de respuesta rápida (RGA) que realizan la medición en menos de 150 milisegundos. Estos avances junto con cálculos rápidos con microprocesadores, y mejores y más numerosos valores de referencia, han generado una revolución en la medición de la DLCO.²

La DLCO es una prueba fundamental para evaluar el intercambio gaseoso en la membrana alveolocapilar, desempeñando un papel crucial en el diagnóstico, manejo y pronóstico de diversas enfermedades no limitadas al sistema respiratorio.^{3,4} Se han utilizado distintas técnicas para evaluar la transferencia de monóxido de carbono a través de la membrana alveolocapilar.⁵ Éstas incluyen: el método de múltiples respiraciones (multirrespiración); el método intrarrespiración «*intrabreath*» que se lleva a cabo

cuando la inspiración máxima es seguida por una exhalación máxima lenta y uniforme, sin un período de apnea en la maniobra;⁶ y el método de «una sola respiración» desarrollado por Krogh en 1910.⁷ Este último método es ampliamente utilizado y el más estandarizado.^{8,9} En el método de «una sola respiración» o «respiración única» (DLCO_{sb}) se realiza un período de apnea de 10 segundos durante la inspiración máxima.¹⁰ Además de la medición de la DLCO_{sb}, la inhalación simultánea de gases inertes, como helio (He), metano (CH₃) o neón (Ne), permiten calcular el volumen alveolar (VA), la capacidad pulmonar total (TLC) y el volumen residual (RV).

Esta revisión hace referencia a la actualización de los estándares del 2005 y 2017 de la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS),^{2,8} así como el estándar ERS/ATS-2021¹¹ de estrategias de interpretación de las pruebas de función pulmonar. Estos estándares buscan proporcionar una actualización técnica para los sistemas de DLCO basados en el desarrollo de RGA y describir los nuevos estándares de cálculo que incorporan el análisis continuo de gases de toda la muestra exhalada, así como una interpretación clínica y funcional de los resultados de la prueba.

La medición de DLCO, realizada bajo condiciones estandarizadas y bajo un estricto control de calidad, es una herramienta sensible para detectar cambios en la función pulmonar, incluso menores del 10%.¹² Su disminución puede indicar enfermedades pulmonares crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), mostrando correlación directa con el grado de enfisema, inflamación o fibrosis.^{3,13,14} La DLCO_{sb} también refleja anomalías en enfermedades vasculares pulmonares como: hipertensión pulmonar,¹⁵ embolismo y vasculitis, asimismo, en enfermedades extrapulmonares como hemoglobinopatías,¹⁶ obesidad,¹⁷ anomalías musculoesqueléticas y niveles elevados de carboxihemoglobina (COHb).¹⁸ Este amplio espectro de aplicaciones clínicas destaca la versatilidad de la DLCO_{sb} como un indicador sensible de múltiples condiciones que afectan la función pulmonar y la salud general del individuo.

BASES FISIOLÓGICAS

La DLCO es una prueba que mide las propiedades de la membrana alveolocapilar para el intercambio de oxígeno desde el aire alveolar hasta los eritrocitos en los capilares alveolares, interviniendo por lo mismo, no sólo el mecanismo fisiológico de la difusión pulmonar (*Figura 1*), sino también la ventilación, la perfusión y la relación entre ventilación y perfusión (V-Q). Por este motivo, sobre todo en Europa, se le llama de manera más apropiada transferencia pulmonar de CO (TLCO). Si se quiere conocer más sobre

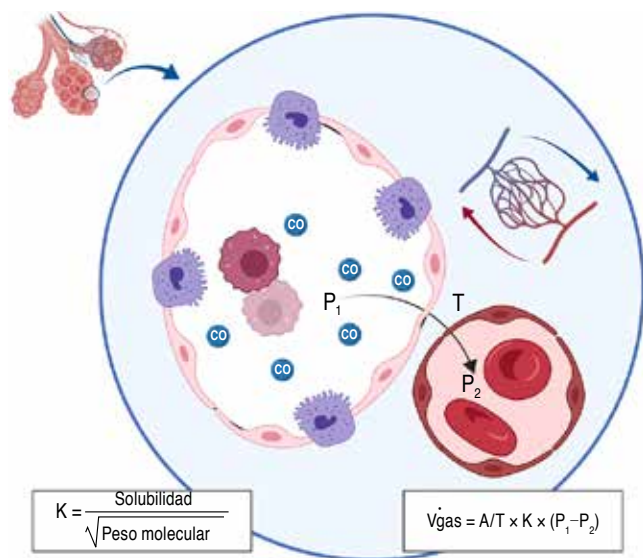


Figura 1: Ley de Fick. La ley de Fick describe los factores que determinan la difusión de un gas a través de una superficie dada (A), el grosor del tejido (T), y la constante de difusión del gas (K), que corresponde a la solubilidad y al peso molecular del gas de prueba, así como la diferencia de presión parcial a través del tejido (P_1-P_2). La constante de difusión es proporcional a la solubilidad de un gas y es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular del gas.

«Created with BioRender.com»

las bases fisiológicas de la difusión pulmonar de monóxido de carbono se puede consultar el material suplementario.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA PRUEBA

En general, la principal indicación de la prueba de DLCO_{sb} es la evaluación diagnóstica y el seguimiento de las enfermedades del parénquima pulmonar (Tabla 1). Las contraindicaciones actualizadas para la prueba de DLCO_{sb} se encuentra en la Tabla 2.^{2,3,19}

EQUIPO Y CONSUMIBLES DEL DLCO

Los equipos de DLCO deben reunir las recomendaciones técnicas internacionales emitidas por la ATS/ERS 2017,² con los siguientes requerimientos mínimos recomendados para las mediciones de volumen y el analizador rápido de gases, los cuales se pueden consultar en el manual de usuario del equipo y en el material suplementario.

PREPARACIÓN ANTES DE LA PRUEBA

Preparación del personal técnico antes de la prueba

Durante la pandemia por COVID-19, la transmisión de enfermedades se hizo notar más, con el fin de mitigar riesgos.

Se requiere una rigurosa implementación de medidas de seguridad y desinfección (Tabla 3).²⁰

Control de calidad y calibración del equipo^{2,21}

1. Verificación de calibración diaria: iniciar con flujo cero antes de cada maniobra. Verificar calibración de volumen con una jeringa de 3 L, realizando al menos tres flujos distintos (bajo, medio y alto) entre 0.5 y 12 L/s, cumpliendo un requisito de precisión $\leq 2.5\%$.
2. Procedimientos semanales o en caso de problemas: se debe realizar con una jeringa calibrada de 3 L, asegurando que el cálculo de VA esté dentro de ± 300 mL del valor esperado y DLCO sea < 0.166 mmol/min/kPa o < 0.5 mL/min/mmHg. La prueba de control biológico no debe de tener desviaciones $> 12\%$ o > 3 mL/min/mmHg, porque podría indicar problemas de control de calidad.
3. Pruebas mensuales: se recomienda realizar prueba de fugas de la jeringa de calibración de 3 L. Si no retorna

Tabla 1: Indicaciones de la prueba de DLCO_{sb}.

1. Enfermedades obstructivas: <ol style="list-style-type: none"> a. EPOC (disminuida proporcionalmente al grado de enfisema) b. Asma (suele estar normal o aumentada) c. Fibrosis quística (disminuye en estado avanzado) d. Bronquitis crónica (suele estar normal o ligeramente disminuida)
2. Evaluación y seguimiento de enfermedades restrictivas: <ol style="list-style-type: none"> a. Enfermedades intersticiales (habitualmente disminuida) b. Enfermedades restrictivas extrapulmonares (suele estar normal)
3. Enfermedades vasculares pulmonares (habitualmente disminuida): <ol style="list-style-type: none"> a. Tromboembolismo pulmonar crónico b. Hipertensión pulmonar c. Vasculitis pulmonares
4. Evaluación preoperatoria: <ol style="list-style-type: none"> a. Resección por cáncer pulmonar b. Cirugía de reducción de volumen c. Trasplante pulmonar
5. Evaluación de impedimento y discapacidad: <ol style="list-style-type: none"> a. EPOC, enfermedades intersticiales, otras b. Predicción de la desaturación arterial durante el ejercicio en algunos pacientes con enfermedad pulmonar c. Evaluación de los efectos pulmonares de los agentes quimioterapéuticos y otros medicamentos que se conoce causan daño pulmonar, así como de radioterapia
6. Otras aplicaciones clínicas de utilidad de la medición de la DLCO: <ol style="list-style-type: none"> a. Evaluación de hemorragia pulmonar (habitualmente elevada) b. Evaluación de algunas enfermedades infecciosas pulmonares difusas (ej.: neumonía por <i>Pneumocystis</i>) c. Diagnóstico oportuno y seguimiento en los programas de vigilancia respiratoria en medicina ocupacional, en especial en sujetos expuestos a polvos inorgánicos

DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2: Contraindicaciones de la prueba de DLCO_{sb}.

Absolutas
1. Hipoxemia grave (SpO ₂ < 75%) En este caso su realización se puede evaluar de acuerdo con la altitud en donde se esté efectuando la prueba, y siempre bajo supervisión médica
2. Niveles de carboxihemoglobina elevados (COHb > 10 a 15%)
Relativas
1. Confusión o pobre coordinación muscular que impida realizar la maniobra adecuada 2. Enfermedad cardiovascular aguda o descompensada (infarto, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular) 3. Neumotórax en los últimos tres meses 4. Riesgo de sangrado por hemoptisis o aneurismas 5. Cirugía (tórax, abdomen, ojos, oído) en el último mes 6. Infecciones respiratorias agudas en las últimas dos semanas (influenza, catarro común) 7. Tuberculosis pulmonar activa 8. Embarazo avanzado o complicado 9. Pacientes con traqueostomía o sondas pleurales 10. Pacientes que no puedan suspender oxígeno suplementario por lo menos durante 10 minutos 11. Pacientes con VC o FVC menor a los volúmenes mínimos requeridos por el equipo

COHb = carboxihemoglobina. DLCO_{sb} = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única. FVC = capacidad vital forzada. SpO₂ = saturación de oxígeno por oximetría de pulso. VC = capacidad vital.

Tabla 3: Preparación del personal técnico antes de realizar la prueba de DLCO_{sb}.

1. Dispositivos de barrera y procedimientos de limpieza: <ul style="list-style-type: none"> – Se debe hacer uso de dispositivos de barrera, como filtros, para prevenir la transmisión cruzada de enfermedades – A pesar del uso de filtros en línea, los estándares ATS y ALAT²⁰ subrayan la necesidad continua de limpieza y descontaminación regular de los equipos
2. Higiene personal: <ul style="list-style-type: none"> – El personal de salud debe seguir los estándares recomendados de lavado de manos, ya sea mediante lavado manual (40-60 segundos) o mediante frotado con gel alcohol (20-30 segundos) – Se debe cumplir con los 5 momentos del lavado/higiene de manos, según las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
3. Equipo de protección personal (EPP): <ul style="list-style-type: none"> – El EPP incluye bata para actividades que pueden generar salpicaduras o líquidos pulverizables de sangre, fluidos orgánicos, secreciones o excreciones – Uso de guantes desechables en procedimientos con contacto potencial con material infeccioso, cambiándolos entre tareas y procedimientos, y realizando lavado de guantes con alcohol gel antes de retirarlos – Uso de mascarilla quirúrgica o N95 durante la atención de pacientes, y protección ocular para prevenir salpicaduras, en caso de enfermedades contagiosas
4. Desinfección y esterilización: <ul style="list-style-type: none"> – Antes de atender a cada paciente, se debe realizar la desinfección y/o esterilización de equipos, instrumentos y superficies

Estas medidas, basadas en las recomendaciones ALAT (Asociación Latinoamericana de Tórax), son esenciales para garantizar un entorno de prueba seguro y minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades.²⁰

ATS = *American Thoracic Society*. DLCO_{sb} = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

a 10 mL del llenado completo, se debe enviar para reparación. También, se debe realizar una evaluación de linealidad del analizador de gases mediante diluciones conocidas del gas de prueba o utilizando un gas de prueba de alta precisión. Sin embargo, se prefiere la automatización de la linealidad por parte de los fabricantes.

4. Recomendaciones generales: en ausencia de un simulador de DLCO y gases de alta precisión, se deben realizar verificaciones del sistema utilizando una jeringa de calibración de 3 L en modo *ambient*

temperature, atmospheric pressure, saturated with water vapour (ATPS) conditions, con informes de VA en *ambient temperature, atmospheric pressure, dry (ATPD) conditions* en lugar de *body temperature, ambient pressure, saturated with water vapour (BTPS) conditions*. Debe existir una opción de calibración digital para verificar los algoritmos computacionales del sistema. Esta opción debe utilizar datos simulados de flujo, concentración de CO y concentración de gas trazador de maniobras estandarizadas con una DLCO conocida.

Instrucciones para el paciente

Para minimizar la variabilidad, se deben de considerar las siguientes especificaciones antes de la prueba, instrucciones para el paciente antes de la prueba (Tabla 4) y preparación del paciente para la prueba (Tabla 5).

PROCEDIMIENTO^{2,8,22,23}

1. En el sistema del equipo difusor se colocarán los datos del paciente, para la interpretación de los valores de $DLCO_{sb}$ se requiere un ajuste por el espacio muerto del equipo y la presión barométrica (altitud), lo cual debería realizarse mediante el software del equipo antes de calcular los valores predichos.
2. Realizar una espirometría para obtener una maniobra de capacidad vital forzada (FVC) de acuerdo con los últimos estándares internacionales.
3. El individuo se coloca en posición correcta, sujetando la boquilla y colocando la pinza nasal adecuadamente. Siempre debe de utilizarse una boquilla nueva con filtro en cada paciente y corroborar que no haya fugas a través de la boquilla o nariz.
4. Como se ilustra en la Figura 2, se inicia con dos a tres respiraciones en volumen corriente, manteniendo capacidad funcional residual (FRC) estable.²⁴

Tabla 4: Instrucciones para el paciente antes de la prueba de $DLCO_{sb}$.

1. Evitar fumar o vapear el día de la prueba, anotar la hora del último consumo
2. Evitar uso de prendas restrictivas de tórax (chalecos, corsé o ropa muy ajustada)
3. No es necesario suspender medicación de base
4. No se requiere ayuno para la prueba, se recomienda alimentación ligera
5. Evitar ejercicio intenso, por lo menos cuatro horas antes (en caso de que el paciente haya realizado ejercicio, es necesario especificarlo)
6. No utilizar oxígeno suplementario por ≥ 10 minutos, si el estado clínico del paciente lo permite
7. Evitar consumir alcohol el día de la prueba
8. En caso de que también deba realizarse prueba de lavado de nitrógeno, se recomienda que la prueba de difusión de monóxido de carbono se efectúe primero; en caso de realizarse posteriormente, esperar el doble de tiempo de la duración de la prueba de lavado de nitrógeno²
9. En caso de sospecha de niveles elevados de COHb (fumadores, bomberos, etc.), sí se recomienda realizar su medición^{18,24}
10. Se recomienda aplicar un cuestionario breve de antecedentes médicos, que incluya:
 - a. Historia de tabaquismo y vapeo actual o pasado, número total de años de fumador y promedio diario de cigarrillos por día
 - b. Historia de exposición laboral a humos o polvos, número total de años de exposición y promedio de horas por día
 - c. Historia de síntomas respiratorios: disnea, sibilancias, tos y expectoración
 - d. Contraindicaciones de la prueba: enfermedad cardiovascular aguda, infecciones respiratorias agudas o activas (influenza, resfriado común, tuberculosis, etc.), embarazo avanzado o complicado

COHb = carboxihemoglobina. $DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

Tabla 5: Preparación del paciente para realizar la prueba de $DLCO_{sb}$.

1. Recepción y confirmación de identidad:
 - El técnico o médico encargado recibe al paciente y confirma su nombre completo y fecha de nacimiento, asegurándose de que coincidan con la solicitud médica y el número de expediente o registro, si aplica
 - Se revisan las contraindicaciones, y si alguna está presente, la prueba no se realiza a menos que el médico tratante lo autorice por escrito o lo apruebe el director médico del laboratorio
2. Mediciones antropométricas de peso y talla se realizarán de acuerdo con lo establecido en otras pruebas de función pulmonar
3. Datos demográficos:
 - Se registra la edad del paciente en años cumplidos al día de la prueba y otros datos demográficos como la etnia
 - La altitud de la región donde se realiza la prueba debe registrarse para ajustes, si es necesario
 - Estos datos se ingresan en el programa de datos del equipo
4. Información adicional:
 - Se registra el consumo de tabaco o vapeo, ejercicio físico intenso previo y el uso de broncodilatadores inhalados
 - El paciente descansa sentado durante al menos 10 minutos antes de la prueba
5. Instrucciones para la maniobra:
 - La maniobra se explica en un lenguaje claro y fácil para el paciente, asegurándose de que comprenda cada paso
 - Se explica el uso de la pinza nasal y se instruye al paciente sobre el uso adecuado de la boquilla
 - Las instrucciones incluyen sujetar la boquilla con los dientes, sin morder, sellarla con los labios alrededor y evitar introducir la lengua en el orificio
 - Colocar al paciente en posición correcta: sentado, con los dos pies apoyados en el suelo, tronco erguido y cabeza ligeramente elevada (mantener esta posición durante toda la maniobra)

$DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

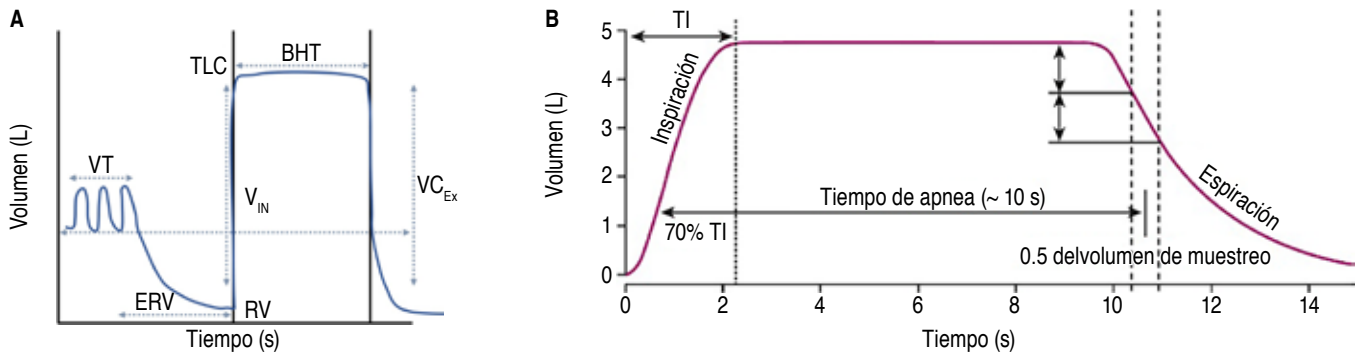


Figura 2: Maniobra de $DLCO_{sb}$ de una sola respiración. **A)** La maniobra inicia con una respiración estable a volumen corriente (VT) seguida de una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV) relajada. Al llegar a volumen residual (RV), el sujeto debe completar la capacidad vital inspiratoria que determina el volumen inspiratorio (V_{IN}) de la maniobra en menos de 4 segundos, hasta llegar a capacidad pulmonar total (TLC). Posterior a ello se realiza una apnea de 10 ± 2 segundos seguida de una espiración no forzada (VC_{Ex}) durante al menos 4 segundos. **B)** El tiempo de apnea (BHT) se calcula por el método de Jones-Mead, que incluye 70% del tiempo inspiratorio (TI) hasta la mitad del tiempo del muestreo alveolar.

$DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

Modificado de: DeCato TW.²³

5. Desde FRC, se le pide al paciente que exhale de manera relajada hasta RV (maniobra de volumen de reserva espiratoria, ERV), en donde debe lograr una meseta (< 25 mL) de al menos un segundo, y entonces se activa la válvula.
 - a. En pacientes obstructivos, donde la exhalación hasta RV puede requerir mayor tiempo, se recomienda que esta parte de la maniobra se limite a < 12 s, lo que permite a este grupo de pacientes exhalar lo suficiente para lograr capacidad vital máxima en la inhalación subsecuente.
6. En RV, se le pide al sujeto que inhale de manera rápida hasta TLC (donde la boquilla está conectada a la fuente de gas).
7. La maniobra de capacidad vital inspiratoria (IVC) máxima debe realizarse en menos de cuatro segundos, alcanzando un volumen $\geq 90\%$ de la FVC medida por espirometría previamente (con una tolerancia mínima de 85% para una calidad B y 80% para una calidad C).
8. Se le pide al paciente mantener un período de apnea durante 10 ± 2 s, evitando fugas y maniobras de Valsalva o Müller (esfuerzo espiratorio o inspiratorio contra una glotis cerrada, respectivamente).
9. Se instruye al sujeto realizar una espiración no forzada, sin interrupciones o titubeos.
10. En los sistemas rápidos (RGA), la exhalación debe continuar hasta RV, lo que mejora la medición del VA.
11. En caso de una maniobra fallida, se deben de repetir las instrucciones y la demostración si es necesario.
12. El tiempo entre maniobras debe ser al menos de cuatro minutos, para permitir la eliminación adecuada del gas trazador, en los casos de obstrucción grave al flujo de aire se recomienda hasta 10 minutos de espera.
13. Se requiere completar un mínimo de dos maniobras que reúnan criterios de aceptabilidad y repetibilidad, con

un máximo de cinco intentos, esto con el fin de evitar el aumento de COHb en la sangre (cinco maniobras de $DLCO_{sb}$ aumenta del 3-3.5% de COHb en la sangre).²⁴

Un volumen inspiratorio submáximo del gas de muestreo menor que la capacidad vital conocida puede afectar la inhalación de monóxido de carbono, dependiendo si fue de una exhalación hasta RV subóptima (realizada en TLC) o fue por una inhalación subóptima desde RV (maniobra lograda por debajo de TLC). En el primer caso, el VA y la $DLCO_{sb}$ calculada refleja de manera segura el volumen pulmonar y las propiedades del pulmón en TLC. En el segundo caso, el VA se reduce y la medición de $DLCO$ se ve afectada.

La inspiración debe ser rápida, ya que el cálculo de la $DLCO_{sb}$ asume que hay un llenado pulmonar instantáneo, esto explicado porque cuando los pulmones se llenan de manera más lenta, disminuyen la cantidad de tiempo que el pulmón está en inspiración total, con la consecuente reducción de la entrada de monóxido de carbono.

Las maniobras de Valsalva o Müller pueden afectar el cálculo de la $DLCO_{sb}$, disminuyendo o aumentando el volumen de sangre intratorácico, resultando en un aumento o disminución en la $DLCO_{sb}$, respectivamente para cada maniobra. En la *Figura 3*, se muestran algunos artefactos que se pueden observar durante la maniobra.

REVISIÓN DE RESULTADOS

Criterios de aceptabilidad²

1. Obtener un volumen inspiratorio (V_{IN}) $\geq 90\%$ de la FVC más grande en la misma sesión de prueba; si esto no se logra, podemos obtener una calidad A con un

$V_{IN} \geq 85\%$ de la FVC más grande en la misma sesión de prueba junto con un VA dentro de 200 mL o el 5% (lo que sea mayor) del VA más grande de otras maniobras aceptables.

2. Tiempo inspiratorio (TI) menor a 4 segundos (obtener un 85% del gas de prueba inhalado en < 4 segundos).
3. Tiempo de apnea (BHT) estable durante 10 ± 2 segundos sin evidencia de fugas o maniobras de Valsalva/Müller durante este tiempo.
4. En los analizadores clásicos el tiempo de exhalación debe ser mayor a 4 segundos (es decir, que la recolección de la muestra se haya completado dentro de los 4 segundos posteriores al inicio de la exhalación). En los analizadores de respuesta rápida la exhalación debe continuar hasta el volumen residual, con un tiempo máximo de exhalación de 12 segundos, lo que proporciona una mejor medición del VA.

Valoración de repetibilidad

La variabilidad de la $DLCO_{sb}$ depende más de factores técnicos que biológicos. La prueba de $DLCO_{sb}$ debe tener al menos dos maniobras repetibles en dos unidades de $DLCO_{sb}$ en mL/min/mmHg (equivalente a 0.67 unidad en mmol/min/kPa). Se considera que más del 95.5% de los pacientes pueden alcanzar este criterio de repetibilidad.^{2,9}

Control de calidad de la maniobra de $DLCO_{sb}$

Una maniobra grado A es la que cumple con todos los criterios de aceptabilidad, por lo tanto, se debe informar la $DLCO_{sb}$ promedio de dos maniobras de grado A que sean repetibles. Si después de repetir la prueba, el operador no puede obtener dos maniobras repetibles de grado A, entonces se informan los valores con la advertencia al intérprete de que la sesión de prueba no fue óptima (Tabla 6).²

INFORME DE LA $DLCO_{sb}$

Consideraciones especiales y limitaciones para la $DLCO_{sb}$

1. Para la interpretación de los resultados de la $DLCO_{sb}$ se debe realizar ajuste del espacio muerto del equipo.¹¹ En el ajuste del espacio muerto debe incluirse el circuito respiratorio proximal al punto de muestreo, el filtro y la boquilla del analizador de gases, que debe ser < 200 mL. Se recomiendan volúmenes de espacio muerto más pequeños para pacientes de edad pediátrica y adultos con una capacidad vital inferior a 2 L.²⁵
2. La $DLCO_{sb}$ se incrementa con las grandes altitudes por menor competencia de oxígeno debido a menor PiO_2 .²⁶
3. Las concentraciones de hemoglobina, COHb y contra-presión o un aumento en las resistencias de salida del monóxido de carbono pueden afectar la prueba de $DLCO_{sb}$, por lo que debe ser considerados al momento de la interpretación.^{11,16}
4. Se ha informado una variación diurna en el resultado de la $DLCO$ (caída de 1.2%/hora de las 9:30 a.m. a las 5:50 p.m.).²⁷
5. Existe un cambio de hasta 13% durante los ciclos menstruales. El valor más alto de $DLCO_{sb}$ se da justo antes de la menstruación y el valor menor al tercer día de la menstruación.²⁸
6. Puede haber una reducción de hasta el 15% del valor de $DLCO_{sb}$ a los 90 minutos de haber ingerido alcohol.^{29,30}
7. El tabaquismo afecta los resultados de la prueba, se ha observado una prevalencia de una $DLCO_{sb}$ por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en pacientes sin obstrucción de la vía aérea en un 26.7% cuando son fumadores activos, y del 14.4% en aquellos que dejaron de fumar.³¹
8. Se ha descrito un incremento de la $DLCO_{sb}$ durante el embarazo (primer trimestre) no consistentemente encontrado en otros estudios.^{32,33}

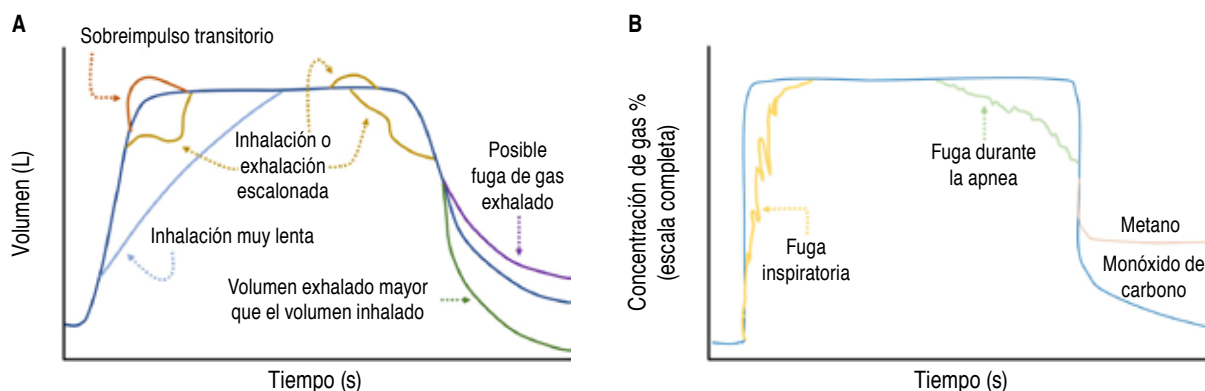


Figura 3: Artefactos de la $DLCO$. **A y B)** Se muestran problemas que pueden ocurrir durante la maniobra para $DLCO_{sb}$ que puede llevar a errores de medición. $DLCO$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono. $DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

Modificada de: Graham BL, et al.²

Tabla 6: Clasificación del control de calidad.

Calidad	V_{IN}/FVC (%)	T_A	Tiempo de colección de la muestra* (segundos)
A	$\geq 90^\dagger$	8-12 s	≤ 4
B	≥ 85	8-12 s	≤ 4
C	≥ 80	8-12 s	≤ 5
D	≤ 80	< 8 o > 12 s	≤ 5
F	≤ 80	< 8 o > 12 s	> 5

Calidad A: cumple con todos los criterios de aceptabilidad. Informar la $DLCO_{sb}$ promedio de dos maniobras calidad A repetibles.

Repetición no exitosa (si no se obtienen dos maniobras calidad A repetibles):

- Dos o más maniobras A no repetibles entre sí, pero aceptables: Informar el promedio de la $DLCO_{sb}$ de esas maniobras aceptables
- Sólo se obtiene una maniobra A: Informar el valor de $DLCO_{sb}$ de esa maniobra
- No se obtienen maniobras A: informar el promedio de $DLCO_{sb}$ de las maniobras con grados B, C o D
- Sólo se obtienen maniobras F: No informar ningún valor de $DLCO_{sb}$

Nota: en cada una de estas situaciones se deben anotar estas desviaciones de los criterios de aceptabilidad para advertir al intérprete de los resultados de la prueba. $DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única. FVC = capacidad vital forzada. T_A = tiempo de apnea. VA = volumen alveolar. V_{IN} = volumen inspirado.

* Sólo en analizadores clásicos, en analizadores de respuesta rápida es necesario llegar a volumen residual con un máximo de 12 segundos.

$^\dagger V_{IN}/FVC \geq 85\%$ y volumen alveolar dentro de 200 mL o 5% (lo que sea mayor) del VA más grande de otra maniobra aceptable.

- La maniobra de Valsalva puede disminuir la $DLCO_{sb}$ debido a que disminuye la cantidad de sangre en los capilares pulmonares.¹²
- En sujetos con enfermedad obstructiva el uso de broncodilatador aumenta la $DLCO_{sb}$ hasta 6%, por lo que el uso de estos medicamentos debe ser registrado por el técnico.³⁴ Sin embargo, en estudios recientes no se encontraron efectos significativos en la $DLCO$ con dosis menores a 1,000 μ g de salbutamol, por lo que no se desaconseja el uso de broncodilatadores antes de la prueba de $DLCO$.²

AJUSTES EN EL VALOR DE $DLCO_{sb}$

Existen factores fisiológicos que pueden afectar la medición de $DLCO_{sb}$, induciendo cambios en direcciones opuestas, por ello, los estándares actuales recomiendan cuatro ajustes: Hb, COHb, la presión inspirada de oxígeno (PiO_2) o ajuste de altitud y ajuste por VA. Se sugiere ajustar estos factores en el valor predicho de $DLCO_{sb}$ en lugar del valor medido. Este valor predicho se calcula a partir de mediciones en individuos sanos sin enfermedad, con niveles normales de Hb y COHb, realizadas en reposo y con respiración al aire ambiente. Si alguna de estas condiciones no se cumple, se aconseja realizar ajustes correspondientes en el valor predicho, los cuales se pueden consultar en el material suplementario.^{2,11}

PROCESO DE INTERPRETACIÓN BÁSICA

- Las mediciones primarias son el coeficiente de transferencia pulmonar para el monóxido de carbono (KCO)

(cambio de concentración de monóxido de carbono medido en el tiempo por unidad de volumen y presión) y VA, su producto ($DLCO = KCO \times VA$) es el índice clave que se interpreta para la transferencia de gases.

- Definir el patrón de difusión de la membrana alveolocapilar según las concentraciones de $DLCO_{sb}$ propuestos por el estándar técnico de estrategias de interpretación ATS/ERS del 2022,¹¹ algoritmo de la Figura 4.
- Para la graduación de la gravedad se recomienda utilizar la puntuación Z de $DLCO_{sb}$, es decir, la medición de la $DLCO$ expresada en desviaciones estándar por fuera de la que predicen los valores de referencia para individuos de la misma talla, edad y sexo generándose las siguientes categorías:

- $DLCO$ normal: ± 1.645 DE.
- Disminución leve: de - 1.645 a - 2.5 DE.
- Disminución moderada: de - 2.51 a - 4.0 DE.
- Disminución grave: < - 4.1 DE.

- También es útil comparar VA con TLC medido por pletismografía corporal para analizar si la mala distribución del gas de prueba que puede contribuir a disminuir la $DLCO_{sb}$ (es decir, la captación de monóxido de carbono sólo se puede analizar para las regiones en las que se distribuyen los gases de prueba). El valor normal para la relación VA/TLC en adultos es aproximadamente 0.85-0.90.³⁵ Valores significativamente por debajo de esto sugieren que es probable que las deficiencias en la mezcla de gases contribuyan a una baja $DLCO_{sb}$ medida. En ausencia

de datos de volumen pulmonar por pletismografía, la presencia de una pendiente pronunciada hacia abajo en el trazado del gas inerte durante la exhalación sugiere la posibilidad de una mala distribución del gas; sin embargo, no hay formas ideales de ajustar estas condiciones.¹¹

5. Graduación de calidad de acuerdo con la [Tabla 6](#).
6. La elección de la ecuación de referencia puede afectar la interpretación final. Cada laboratorio debe seleccionar la ecuación más apropiada para los métodos y la población seleccionada. Esto es esencial ya que se han

descrito grandes diferencias entre las ecuaciones de referencia.^{11,26,36}

En México contamos con dos ecuaciones de referencia, las cuales fueron realizadas en su mayoría en la Ciudad de México (2,240 m sobre el nivel del mar), en población pediátrica (4 a 20 años de edad) por Gochicoa et al.³⁷ y en población adulta (22 a 83 años de edad) por Vázquez et al., esta última incluye el ajuste por altitud.³⁸

7. Para la interpretación deben considerarse los valores ajustados pertinentes para la altitud (PiO_2), el valor de Hb y COHb.

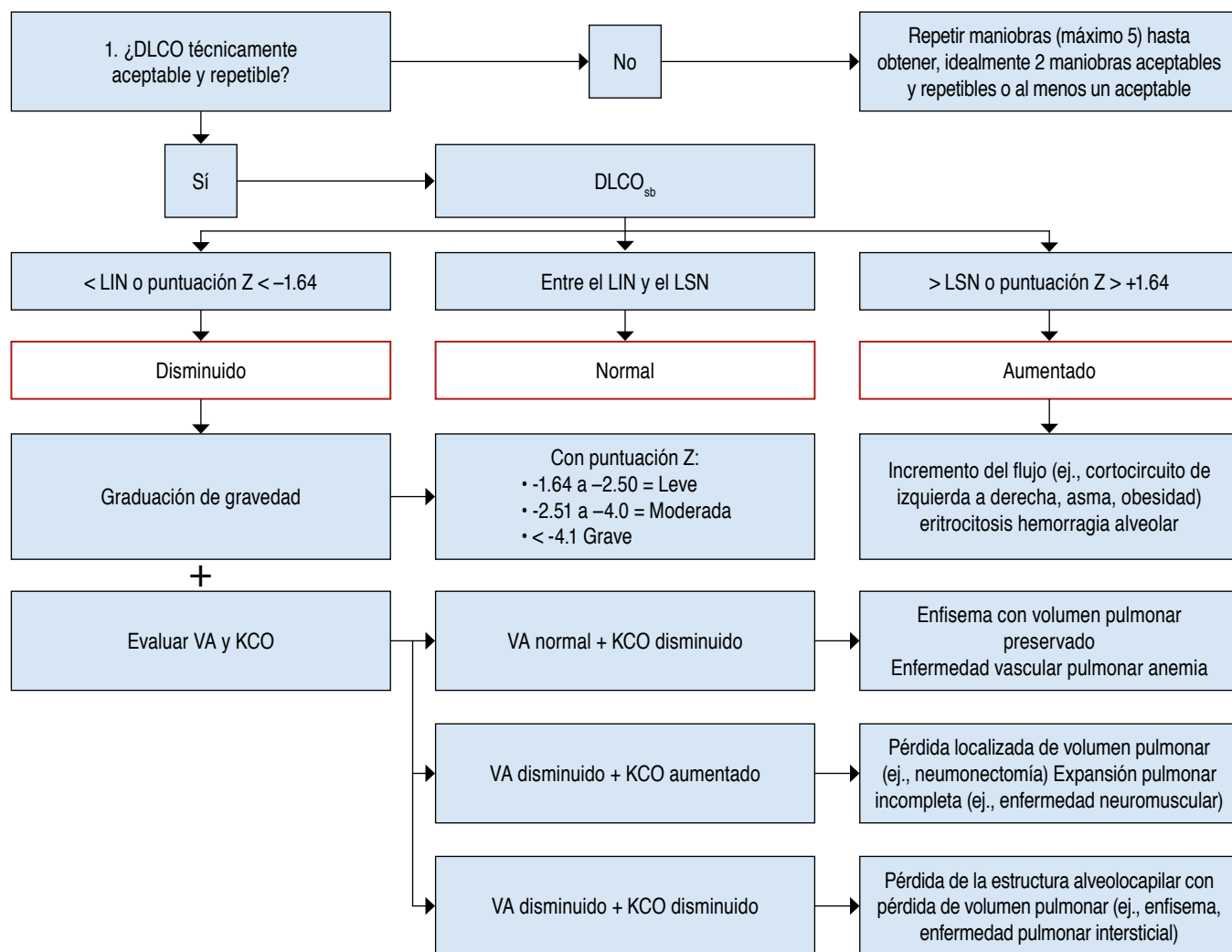


Figura 4: Algoritmo de interpretación de los patrones anormales de $DLCO_{sb}$. La interpretación de la $DLCO_{sb}$ implica, en primer lugar, determinar si es baja o alta en relación con los percentiles 5 y 95 de los valores de referencia. Una $DLCO_{sb}$ elevada generalmente indica aumento del volumen sanguíneo pulmonar, eritrocitosis o hemoglobina libre en las vías respiratorias. Para comprender una $DLCO_{sb}$ baja, se examinan los componentes: volumen alveolar (VA) y coeficiente de transferencia de CO (KCO). El VA normal sugiere afectación vascular pulmonar, enfisema con un volumen preservado o anemia. Un VA bajo con KCO baja o normal indica pérdida de estructura alveolocapilar, como en enfisema o en enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Con un VA bajo y una KCO alta, se sugiere un estado de bajo volumen pulmonar.

Nota: la interpretación de este algoritmo hace referencia a diagnósticos clínicos presuntivos, no deben considerarse como diagnósticos definitivos.

DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono. $DLCO_{sb}$ = difusión pulmonar de monóxido de carbono de respiración única.

CONCLUSIONES

La DLCO es una prueba de función pulmonar que evalúa el intercambio gaseoso y desempeña un papel crucial para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de múltiples enfermedades. Es crucial destacar que la DLCO no puede ser evaluada de manera aislada; es necesario considerar sus componentes constitutivos, como VA y KCO. Ignorar estas variables puede resultar en la pérdida de información clínica relevante. Además, se enfatiza la importancia de realizar un análisis integrado de la DLCO en conjunto con otras pruebas funcionales pulmonares y los datos clínicos disponibles.

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

Financiamiento: este manuscrito no recibió ningún apoyo financiero.

REFERENCIAS

- Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton JW. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide 1. *J Clin Invest.* 1957;36(1 Pt 1):1-17. Available in: <http://www.jci.org/articles/view/103402>
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
- Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE. Incorporating lung diffusing capacity for carbon monoxide in clinical decision making in chest medicine. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):285-305. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.005>
- Baldini M, Chiapella MN, Fernandez A, Guardia S, De Vito EL, Sala H, et al. Capacidad de difusión de monóxido de carbono, pautas para su interpretación. 4 ed. Buenos Aires: Medicina; 2020. p. 359-730.
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). report working party standardization of lung function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:41-52. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8499053>
- Huang YCT, O'Brien SR, MacIntyre NR. Intra-breath diffusing capacity of the lung in healthy individuals at rest and during exercise. *Chest.* 2002;122(1):177-185. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216462963>
- Hughes JMB, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DICO) and its membrane (Dm) and red cell (Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;138(2-3):115-142. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569904803002131>
- MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720-735. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>
- Wise RA, Teeter JG, Jensen RL, England RD, Schwartz PF, Giles DR, et al. Standardization of the single-breath diffusing capacity in a multicenter clinical trial. *Chest.* 2007;132(4):1191-1197. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921536712X>
- Crapo RO, Jensen RL, Wanger JS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med.* 2001;22(4):637-649. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70057-5](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70057-5)
- Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2101499. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
- Jensen RL, Crapo RO. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir Care.* 2003;48(8):777-782. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890298>
- Balasubramanian A, Putcha N, MacIntyre NR, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(1):38-46. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.202203-226oc>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an Update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399st>
- Sivova N, Launay D, Wémeau-Stervino L, De Groote P, Remy-Jardin M, Denis G, et al. Relevance of partitioning DLCO to detect pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One.* 2013;8(10):e78001. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078001>
- Mohsenifar Z, Brown HV, Schnitzer B, Prause JA, Koerner SK. The effect of abnormal levels of hematocrit on the single breath diffusing capacity. *Lung.* 1982;160(6):325-330. Available in: <https://doi.org/10.1007/bf02719308>
- Holley AB, Carbone T, Holtzclaw AW, Huprikar NA, Wagner R, Morris MJ. Obesity-related changes in diffusing capacity and transfer coefficient of the lung for carbon monoxide and resulting patterns of abnormality across reference equations. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(7):969-975. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.202207-640oc>
- Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest.* 1965;44(11):1899-1910. Available in: <https://doi.org/10.1172/jci105296>
- Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax.* 2011;66(8):714-723. Available in: <https://doi.org/10.1136/thx.2010.139881>
- Schonfeldt-Guerrero P, Gochicoa-Rangel L, Aguirre Franco C, Arce SC, Rodríguez Flores C. ALAT 2023 Recommendations for Performing Respiratory Function Studies. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(10):619-620. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.04.004>
- Haynes JM, Ruppel GL, Kaminsky DA. Should diffusing capacity quality control be treated like other laboratory devices? *Eur Respir J.* 2021;58(6):2102642. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34737225>
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590st>
- DeCato TW, Hegewald MJ. Breathing red: Physiology of an elevated single-breath diffusing capacity of carbon monoxide. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):2087-2092. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201605-355cc>

24. Zavorsky GS. The rise in carboxyhemoglobin from repeated pulmonary diffusing capacity tests. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186(1):103-108. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.01.001>
25. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700010. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>
26. Gray G, Zamel N, Crapo RO. Effect of a simulated 3,048 meter altitude on the single-breath transfer factor. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22(5):429-431.
27. Kirla KT, Nemes S, Betts J, Kristensson C, Mo J, Asimus S, et al. Diurnal variation in DLCO and non-standardized study procedures may cause a false positive safety signal in clinical trials. *Respir Med.* 2022;191:106705. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106705>
28. Sansores RH, Abboud RT, Kennell C, Haynes N. The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):381-384. Available in: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599851>
29. Simeone F, Wiese J, Glindmeyer H, Lasky J. The effects of ethanol ingestion on the accuracy of pulmonary diffusing capacity measurement. *Chest.* 2005;128(6):3875-3880. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3875>
30. Peavy HH, Summer WR, Gurtner G. The effects of acute ethanol ingestion on pulmonary diffusing capacity. *Chest.* 1980;77(4):488-492. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.77.4.488>
31. Garcia-Río F, Miravittles M, Soriano JB, Cosío BG, Soler-Cataluña JJ, Casanova C, et al. Prevalence of reduced lung diffusing capacity and CT scan findings in smokers without airflow limitation: a population-based study. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001468. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001468>
32. Gazioglu K, Kaltreider NL, Rosen M, Yu PN. Pulmonary function during pregnancy in normal women and in patients with cardiopulmonary disease. *Thorax.* 1970;25(4):445-450. Available in: <https://doi.org/10.1136/thx.25.4.445>
33. Milne JA, Mills RJ, Coutts JR, Macnaughton MC, Moran F, Pack AI. The effect of human pregnancy on the pulmonary transfer factor for carbon monoxide as measured by the single-breath method. *Clin Sci Mol Med.* 1977;53(3):271-276. Available in: <https://doi.org/10.1042/cs0530271>
34. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing capacity of carbon monoxide in assessment of COPD. *Chest.* 2019;156(6):1111-1119. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.035>
35. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):132-139. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201112-2160ci>
36. McGrath MW, Thomson ML. The effect of age, body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusing capacity in man. *J Physiol.* 1959;146(3):572-582. Available in: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1959.sp006212>
37. Gochicoa-Rangel L, Del-Río-Hidalgo R, Álvarez-Arroyo MR, Martínez-Briseño D, Mora-Romero U, Martínez-Valdeavellano L, et al. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in Mexican/Latino children. Quality control and reference values. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(2):240-247. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201712-922oc>
38. Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R, Casas A, Schonfeldt-Guerrero P, Pereira J, Vargas-Domínguez C, et al. Reference values for the diffusing capacity determined by the single-breath technique at different altitudes: the Latin American Single-Breath Diffusing Capacity Reference Project. *Respir Care [Internet].* 2016;61(9):1217-1223. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587868>

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Difusión pulmonar de monóxido de carbono: actualizaciones en las recomendaciones y procedimiento

BASES FISIOLÓGICAS

La extraordinaria afinidad del monóxido de carbono (CO) por la hemoglobina permite que este gas sea útil para evaluar el intercambio de gases en la membrana alveolocapilar. Esta medición refleja tanto la difusión del CO, como la velocidad de absorción por la hemoglobina (Hb). Existen varios procesos por los cuales se interfiere la transferencia o captación del CO desde el exterior hasta la Hb, estos procesos están determinados por la ley de difusión de Fick, que describe el flujo de un gas a través de una barrera semipermeable, fórmula 1:

$$\text{Flujo de gas } (\dot{V}) = (A/T) \times (P_1 - P_2) \times K$$

(Fórmula 1)

La cantidad de gas transferido por unidad de tiempo (\dot{V}) es directamente proporcional al área o superficie de difusión (A), a la constante de difusión del gas (K) y al gradiente de presión parcial de los gases a través de la membrana ($P_1 - P_2$); e inversamente proporcional al grosor de la membrana (T). Aplicando esta ecuación a la transferencia de gases pulmonares, P_1 y P_2 son las concentraciones de gas en el alvéolo y el capilar pulmonar, respectivamente. Dado que no es posible precisar el área alveolar (A), el grosor de la membrana (T) y la constante de difusión (K) de la membrana alveolocapilar para todo el pulmón, estas variables son reemplazadas por una constante única (DL), que representa la capacidad de difusión para el pulmón como un todo¹ (Figura 1S).

La medición de la capacidad de transferencia de CO se prefiere a la de oxígeno (O_2) por varias razones. Aunque ambos gases difunden fácilmente a través de la membrana alveolocapilar y se combinan con la Hb, el CO tiene una afinidad mayor que el O_2 ; esto es, unas 210 veces más afín por la Hb. La medición del CO, siendo fácilmente detectable, proporciona una evaluación más precisa de las propiedades de difusión pulmonar. Cuando se mide el CO, se asume que la P_2 en la ecuación es cero debido a la alta afinidad del CO por la Hb^{2,3} en contraste, la presión parcial de oxígeno (PO_2) en el capilar aumenta a medida que el eritrocito viaja a lo largo del capilar pulmonar, de modo que, en condiciones normales de reposo y gasto cardíaco, la presión de oxígeno en el alvéolo y el capilar llegan a un equilibrio cercano cuando el eritrocito está sólo a un tercio de la longitud del capilar. En este punto, no se puede transferir más O_2 . Sin embargo, si más sangre fluye a través del capilar, se puede tomar una mayor cantidad de

O_2 , haciendo que la captación de O_2 sea tanto «limitada por la difusión» como «por la perfusión».⁴

Aunque hay situaciones en las que la transferencia de O_2 puede estar limitada por la difusión, el desequilibrio entre la ventilación-perfusión y el cortocircuito («shunt») son causas mucho más importantes de hipoxemia en reposo que los cambios en el grosor de la membrana alveolocapilar.^{5,6} Por otro lado, la difusión puede llegar más fácilmente a su máximo y limitar la transferencia de oxígeno durante el ejercicio y en la altitud.

La presión parcial inicial de CO en el alvéolo ($P_A \text{CO}$) se puede analizar asumiendo que el CO se diluye en la misma medida que el gas inerte inhalado (como el helio), que se utiliza para calcular la dilución instantánea del CO inhalado por el volumen residual. La DLCO se expresa como el volumen de CO (en mililitros) transferido por minuto por milímetro de mercurio de presión parcial alveolar de CO (mL/min/mmHg).

Como se ilustra en la Figura 1S, la vía de difusión del CO requiere traspasar la membrana alveolocapilar. Roughton y Forster² simplificaron este proceso en dos pasos: 1) difusión de CO, descrita como el componente de membrana (D_m), y 2) unión de CO a la Hb, descrita como la tasa de reacción química del COHb (θ) multiplicada por el volumen sanguíneo capilar pulmonar (V_c), fórmula 2:

$$DLCO = D_m + \theta V_c$$

(Fórmula 2)

Esta ecuación básica para la DLCO es una conductancia, flujo dividido por el cambio de presión ($\dot{V}/\Delta P$). La captación del CO puede ser simplificada a dos propiedades de con-

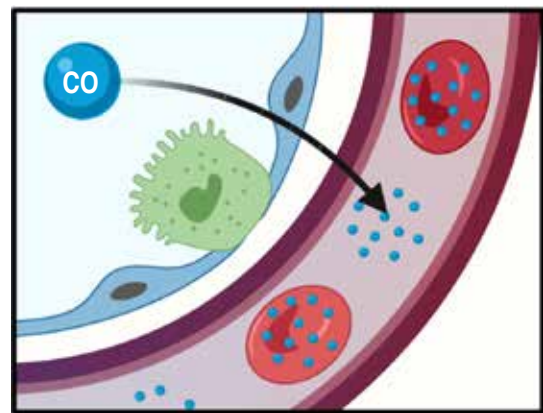


Figura 1S: Representación de la difusión de monóxido de carbono desde el alvéolo hasta la hemoglobina; debe atravesar la membrana alveolocapilar (que consta del epitelio alveolar, la membrana basal, un espacio intersticial potencial y el endotelio capilar), una fina capa de plasma y la membrana del eritrocito, hasta unirse con la hemoglobina.

«Created with BioRender.com»

ductancia del gas. Primero, la conductancia del CO a través de la membrana alveolocapilar (D_m), que refleja la capacidad de difusión de la membrana; y segundo, la capacidad de unión del CO a la Hb (θV_c). Estas dos conductancias son en serie y se resumen en la fórmula 3:

$$1/DLCO = (1/D_m) + (1/\theta V_c)$$

(Fórmula 3)

Partiendo de la fórmula 3, las conductancias por las que tienen que atravesar las moléculas de un gas en la membrana alveolocapilar se representan como los recíprocos de las resistencias, esto para que puedan ser sumadas en serie.

La D_m depende de: 1) área de superficie y el grosor de la membrana alveolocapilar, 2) el grosor y superficie de la membrana del eritrocito contenido en los capilares alveolares y 3) el grosor de la barrera plasmática, incluyendo todos sus componentes. El producto de θV_c también se denomina conductancia reactiva. Theta (θ) es producto de la proporción de la reacción química entre el CO y la Hb, expresado como una proporción de 1 mL de sangre (con una concentración estándar de hemoglobina); y V_c es el volumen de Hb en la sangre capilar alveolar.

Es importante el entendimiento de esta fórmula para fines de interpretación. El reclutamiento alveolar por hiperinflación pulmonar afecta D_m , mientras que el reclutamiento capilar, como sucede en cambios de posición corporal, por ejemplo, posición supina o durante la maniobra de Müller (inspiración profunda con glotis cerrada), aumenta θV_c .

EQUIPO Y CONSUMIBLES DEL DLCO

Los equipos de DLCO deben reunir las recomendaciones técnicas internacionales emitidas por la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria (ATS/ERS 2017),⁷ con los siguientes requerimientos mínimos recomendados para las mediciones de volumen y el analizador rápido de gases, los cuales se pueden consultar en el manual de usuario del equipo:

1. El equipo debe cumplir con los requerimientos de medición de flujo y volumen establecidos por la ATS/ERS 2019 para espirometría.⁸ La precisión de la medición de flujo debe de estar en un rango de -10 a $+10$ L/s, la cual debe ser dentro de $\pm 2\%$.
2. La calibración con jeringa de 3 L, con error máximo especificado de $\pm 0.5\%$ (es decir, 2.985 a 3.015 L), el volumen de calibración debe estar dentro de $\pm 2.5\%$, lo que equivale a una tolerancia de error ≤ 75 mL. Esta precisión de medición de volumen debe mantenerse en todo el rango de composición y concentración de los gases.
3. El tiempo de respuesta de 0 a 90% debe ser ≤ 150 ms.
4. El analizador de gases de CO y de gas trazador deben tener una respuesta lineal desde una concentración cero hasta la concentración completa del gas de prueba. El error en la respuesta lineal del analizador no debe sobrepasar más del 0.5% en la escala completa.
5. La salida del analizador de gases debe ser precisa dentro de un rango del $\pm 1\%$ de la escala completa.
6. El analizador de gases debe ser estable durante toda la prueba, manteniendo un mínimo desplazamiento en cero (medido en ppm y porcentaje) y mínimo desplazamiento en ganancia. El desplazamiento del analizador de gases debe ser ≤ 10 ppm en 30 segundos para monóxido de carbono y $\leq 0.5\%$ de la escala completa en 30 segundos para el gas trazador.
7. La presencia de dióxido de carbono (CO_2) y vapor de agua no debe interferir con el analizador de gases. Si es así, el equipo debe remover estos gases antes de que la muestra pase por el analizador o que el equipo haga los ajustes en la medición de los gases de acuerdo con la concentración de CO_2 y vapor de H_2O presentes.
8. La resistencia del circuito debe ser < 1.5 $cmH_2O/L/s$ a un flujo de 6 L/s, si el tanque de gas de prueba usa un regulador de demanda de flujo, la presión inspiratoria máxima a través del circuito y de la válvula debe de ser < 10 cmH_2O .
9. El cronómetro del dispositivo debe tener una exactitud de 1% (100 ms sobre 10 segundos).
10. Monitorizar y reportar las concentraciones del gas trazador y del CO al final de la espiración (alertar al operador si el lavado es incompleto).
11. Asegurar la correcta alineación de las señales de concentración de gas y la señal de flujo.
12. El equipo debe medir el espacio muerto anatómico utilizando el método de Fowler, al no realizarlo de esta manera se podría estimar dicho espacio, pero con el riesgo de obtener resultados imprecisos.⁹
13. Mostrar un gráfico de concentración de gas versus volumen espirado para confirmar el punto de lavado del espacio muerto e informar la cantidad de ajuste manual si se realiza.
14. Reportar la DLCO ajustada por el cambio en la PAO_2 debido a la presión barométrica.
15. Capacidad para ingresar datos de prueba digitales simulados y calcular DLCO, VA, TLC, VD.
16. Compensar las concentraciones de gas al final de la espiración antes de la inhalación del gas de prueba en el cálculo de VA y DLCO.
17. El volumen de espacio muerto del equipo (VD) tanto para el gas de prueba inspirado como para la muestra alveolar debe ser conocido, y su papel en todos los algoritmos de computación de datos debe ser identificado y documentado. Para adultos, el VD debe ser < 200 mL, incluyendo el circuito de respiración próximo al

punto de muestreo del analizador de gases, el filtro y la boquilla. Se recomiendan volúmenes de espacio muerto más pequeños para población pediátrica y personas con una capacidad vital (CV) < 2 L.

18. El sistema debe estar libre de fugas.
19. Para que la señal digitalizada siga con precisión la señal de concentración de gas y brinde una oportunidad adecuada para el procesamiento de la señal para la alineación de datos, la tasa mínima de muestreo de la señal debe ser ≥ 100 Hz por canal con >14 bits de resolución; sin embargo, se recomienda una tasa de 1,000 Hz.
20. La precisión del sensor de presión barométrica debe de estar dentro de $\pm 2.5\%$.
21. Debe tener la capacidad para realizar una verificación de calidad (con una jeringa de 3 L, en condiciones ATPS e inhalación de ~ 2 L de gas de prueba), el equipo debe calcular el volumen total (VA) de 3 ± 0.3 L y DLCO de < 0.5 mL/min/mmHg o < 0.166 mmol/min/kPa.

Otro equipamiento y consumibles

1. Tanque de mezcla de gases para uso médico; ejemplo: 0.27-0.33% de CO, 9-11% de helio, 18-25% de oxígeno y el resto de nitrógeno.
2. Computadora e impresora, de acuerdo con requerimientos del dispositivo.
3. Escalas para medición de peso, estatura y cinta métrica para medición de extensión de brazos, cuando se requiera.
4. Termómetros ambientales con una precisión de 1 °C.
5. Boquilla con filtro en línea desechable con eficiencia de > 99% para filtración de virus, bacterias y micobacterias; espacio muerto < 100 mL y resistencia menor 1.5 cmH₂O a un flujo de 6 L/s.
6. Aditamentos para control de infecciones:
7. Acceso a lavado de manos y gel desinfectante.
8. Mascarilla quirúrgica para protección general, y cuando se requiera mascarilla N95 debe tener una fuga menor al 10% y una eficiencia de filtrado de > 95% a un flujo de 50 L/min.

Ajuste por hemoglobina

Debido a que la Hb es el sitio de unión del CO, la DLCO_{sb} puede cambiar significativamente dependiendo de la concentración de Hb en la sangre. Se obtiene mejor resultado con Hb medida el mismo día, particularmente en sospecha de poliglobulia, anemia o mediciones a largo plazo. Usando estas relaciones y expresando la Hb en g/dL, la DLCO predicha en adolescentes y hombres adultos se puede ajustar usando la siguiente ecuación:

$$\text{DLCO [predicho para Hb]} = \text{DLCO [predicho]} \times (1.7 \times \text{Hb} / (10.22 + \text{Hb}))$$

Mientras que la de niños menores de 15 años y mujeres se ajusta usando la siguiente ecuación:⁷

$$\text{DLCO [predicho para Hb]} = \text{DLCO [predicho]} \times (1.7\text{Hb} / (9.38 + \text{Hb}))$$

Ajuste por carboxihemoglobina

El CO se une a la Hb, y la DLCO depende de la cantidad de Hb, por lo tanto, la DLCO se reduce si la COHb aumenta. El ajuste por COHb no es requerido de rutina, pero se recomienda, si se sospecha que los niveles de COHb son altos, en general en fumadores. Los fumadores tienen COHb de 5-10%, mientras que los no fumadores < 3%. Si la COHb es < 2% no se requiere de ajustes. El ajuste de DLCO por COHb se realiza siguiendo la siguiente ecuación.^{7,10,11}

$$\text{DLCO [predicho para COHb]} = \text{DLCO [predicho]} \times (102 - \text{COHb}\%)$$

Hay que recordar que la inhalación de CO en la maniobra de una sola respiración hace que la COHb aumente entre un 0.6 a 0.7% para cada maniobra.^{7,12}

Ajuste por presión alveolar de oxígeno (P_AO₂)

El oxígeno y el CO compiten por los mismos sitios de unión con la Hb, por lo que la P_AO₂ afecta la DLCO. Si la P_AO₂ es alta, la DLCO disminuye y viceversa. El primer ajuste a este nivel es una concentración de 21% de oxígeno en el gas de prueba. El valor de DLCO cambiará aproximadamente 0.35% por cada cambio de 1 mmHg en P_AO₂ o aproximadamente 2.6% por cada cambio de 1 kPa en P_AO₂.⁸

Ajuste por altitud

La altitud también afecta la P_AO₂. A mayor altura, mayor DLCO porque la P_AO₂ disminuye. El ajuste por altitud se podría realizar de dos formas:

1. DLCO [PB ajustada] = DLCO (0.505 + 0.00065 PB)
2. DLCO ajustado por altitud = DLCO medido $\times [1 + 0.0031 (P_{iO_2} - 150)]$

Donde la P_iO₂ estimada = 0.21 (presión barométrica - 47), o se pueden ajustar los valores predichos.

$$\text{La } P_{A}O_2 = 0.21 (\text{PB} - 47)$$

Ejemplo: la PB en la ciudad de México es en promedio de 585 mmHg, por lo tanto:

$$\text{La } P_{i}O_2 = 113 \text{ mmHg}$$

El ajuste en la ciudad de México correspondería a:

$$DLCO\ CDMX = DLCO (0.885)$$

REFERENCIAS

1. DeCato TW, Hegewald MJ. Breathing red: physiology of an elevated single-breath diffusing capacity of carbon monoxide. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):2087-2092. Available in: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201605-355cc>
2. Hughes M. The Roughton-Forster equation for pulmonary diffusion: how it happened. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2200789. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00789-2022>
3. Hughes JMB. Assessing gas exchange. *Chron Respir Dis.* 2007;4(4):205-214. Available in: <https://doi.org/10.1177/1479972307084446>
4. Hsia CCW. Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application. *Chest.* 2002;122(5):1774-1783. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1774>
5. Chaouat A, Adir Y. Diffusing capacity for carbon monoxide is a reflection of the pulmonary microcirculation, but not only. *Chest.* 2020;158(2):455-457. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.033>
6. Hughes JMB. The single breath transfer factor (Tl,co) and the transfer coefficient (Kco): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(2):63-71. Available in: <https://doi.org/10.1046/j.1475-097x.2003.00482.x>
7. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
8. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590st>
9. Jones RS, Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1961;46:131-143. Available in: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1961.sp001525>
10. Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest.* 1965;44(11):1899-1910. Available in: <https://doi.org/10.1172/jci105296>
11. Jensen RL, Crapo RO. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir Care.* 2003;48(8):777-782. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890298>
12. Zavorsky GS. The rise in carboxyhemoglobin from repeated pulmonary diffusing capacity tests. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186(1):103-108. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.01.001>



Fístula traqueoesofágica severa inducida por *stent*: reparación por traqueoplastia membranosa con doble *flap* de esófago

Severe tracheo-esophageal fistula induced by *stent*: repair by membranous tracheoplasty with double esophagus flap

Rogelio Sancho-Hernández,* Nadia Nohemí Mata-Favela,*
Pedro Azuara-Galdeano,* José Gobén-Arredondo*

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

RESUMEN. Introducción: la fístula traqueoesofágica adquirida en niños es originada por aspiración de cuerpos extraños e ingestión cáustica, las causas iatrogénicas inducidas por un *stent* intraesofágico son inusuales, pero son siempre defectos severos con alta mortalidad y morbilidad. Debido a su severidad, la resección de grandes extensiones traqueales en niños no es quirúrgicamente factible, no hay reportes nacionales de esta técnica. **Descripción del caso:** adolescente masculino de 11 años con colocación de *stent* intraesofágico por estenosis cáustica con disfagia y supuración broncopulmonar. En esofagografía y tomografía se corrobora fístula traqueoesofágica adquirida de gran extensión; y en broncoscopia se muestra destrucción de tráquea membranosa con imposibilidad para su extracción. Se mejoran condiciones sistémicas y locales y por toracotomía derecha se realiza la extracción del *stent* por esofagotomía y se utiliza la pared esofágica para conformar una traqueoplastia membranosa con doble parche esofágico sin resección traqueal. Fue corroborada la integridad de la traqueoplastia por broncoscopia y la restitución de la vía aerodigestiva con posterior método de sustitución esofágica. **Conclusión:** la técnica de reconstrucción por traqueoplastia membranosa con doble parche esofágico resulta un método quirúrgico seguro y efectivo en el manejo multidisciplinario de la fístula traqueoesofágica adquirida severa.

Palabras clave: fístula traqueoesofágica adquirida, *flap* esofágico, *stent*, traqueoplastia.

ABSTRACT. Introduction: acquired tracheoesophageal fistula (ATEF) in children is caused by aspiration of foreign bodies and caustic ingestion, iatrogenic causes induced by an intraesophageal *stent* are unusual but are always severe defects with high mortality and morbidity, due to their severity resection of large tracheal extensions in children are not surgically feasible. **Case description:** 11-year-old male adolescent with placement of an intraesophageal *stent* due to caustic stenosis with dysphagia and bronchopulmonary suppuration. Esophagography and tomography confirmed large-scale ATEF and bronchoscopy showed destruction of the membranous trachea with impossibility of extracting it, systemic and local conditions improved and by right thoracotomy, the *stent* is removed by esophagotomy and the esophageal wall is used to form a membranous tracheoplasty with a double esophageal patch without tracheal resection, the integrity of the tracheoplasty is corroborated by bronchoscopy and the aerodigestive tract is restored with a subsequent method esophageal replacement. **Conclusion:** the reconstruction technique by membranous tracheoplasty with a double esophageal patch is a safe and effective surgical method in the multidisciplinary management of severe ATEF.

Keywords: acquired tracheoesophageal fistula, esophageal flap, *stent*, tracheoplasty.

Correspondencia:

Dr. Rogelio Sancho-Hernández

Endoscopista y Cirujano Torácico Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: saherog@yahoo.com.mx

Recibido: 12-II-2024; aceptado: 10-VI-2024.

Citar como: Sancho-Hernández R, Mata-Favela NN, Azuara-Galdeano P, Gobén-Arredondo J. Fístula traqueoesofágica severa inducida por *stent*: reparación por traqueoplastia membranosa con doble *flap* de esófago. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (4):248-252. <https://dx.doi.org/10.35366/117941>

INTRODUCCIÓN

La fístula traqueoesofágica adquirida (FTEA) es una comunicación anormal entre la vía aérea traqueal y el tracto esofágico con destrucción de las paredes adyacentes, se origina por trauma, malignidad, lesión relacionada con el tubo endotraqueal y ventilación mecánica, aspiración de cuerpos extraños e ingestión cáustica.¹ Las causas iatrogénicas inducidas por un *stent* intraesofágico son inusuales, pero son siempre defectos severos de alta mortalidad y morbilidad donde por su severidad la resección de grandes extensiones traqueales en niños no es quirúrgicamente factible.

El presente reporte describe la utilidad de un novedoso procedimiento quirúrgico con reconstrucción de una severa FTEA inducida por un *stent* por traqueoplastía membranosa con doble parche esofágico sin resección traqueal. No existen reportes nacionales que describan el tratamiento multidisciplinario de las FTEA en niños.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 11 años de edad, con antecedentes de ingestión de cáusticos, se le realizan siete dilataciones esofágicas sin éxito y gastrostomía percutánea endoscópica; sin embargo, persiste con estenosis, por lo que se coloca una prótesis esofágica tipo *stent* metálico de 13 y 2 cm. Es referido al Instituto Nacional de Pediatría (INP) nueve meses después debido a la dificultad para la extracción endoscópica, presenta disfagia, sialorrea y tos productiva, febril de seis meses de evolución, 18 meses después de la ingestión de cáusticos.

En la radiología se muestra patrón bronquítico y presencia de prótesis esofágica radioopaca intratorácica, en el esofagograma se observa terminación en cabo ciego del esófago proximal, el gastrograma determina esófago distal con estenosis total y la distancia entre ambos cabos de aproximadamente 17 cm; la endoscopia digestiva muestra estenosis esofágica total del tercio superior, y el esófago inferior por visión por gastrostomía con estenosis crítica y fibrosa > 90% con exclusión esofágica total. En la tomografía se evidencia atelectasia irreversible del lóbulo inferior izquierdo por bronquiectasias; broncoscopia con abundante supuración broncopulmonar de origen en bronquio izquierdo y se observa cuerpo extraño (*stent* metálico) en la pared posterior del tercio proximal y medio de la tráquea con destrucción radical de la tráquea membranosa adyacente al *stent*, por lo que se diagnostica una FTEA. Se mejoran las condiciones clínicas y nutricionales con nutrición mixta parenteral y por gastrostomía se realiza drenaje broncoscópico de las secreciones purulentas semanales en tres ocasiones y antibióticos (*Figura 1A-1D*).

Técnica quirúrgica

Con intubación endotraqueal inicial guiada por broncoscopia a 1 cm por debajo de la subglotis se realiza toracotomía posterior lateral derecha y se identifica esófago con intensa reacción inflamatoria, se realiza esofagotomía longitudinal, se observa *stent* intraesofágico, el cual se retira por fragmentos con dificultad por la presencia de adherencias firmes a la parte posterior de la tráquea. Una vez retirada la totalidad del *stent*, se avanza el tubo endotraqueal hasta 1 cm por arriba de la carina, se ventila al paciente con globo insuflado y se observa una fístula traqueoesofágica en la porción membranosa de la tráquea de 10 cm de largo, el globo insuflado de la cánula endotraqueal permite ocluir la fuga aérea y permite la ventilación mecánica distal. Se revitalizan los bordes del esófago residual y de la tráquea membranosa excluida, la tráquea cartilaginosa anterior se encuentra conservada, se retira mucosa esofágica y se realiza la traqueoplastía membranosa con dos *flap* o colgajos esofágicos, un *flap* corto con mucosectomía como primer plano de traqueoplastía membranosa anastomosado al borde cartilaginoso de la tráquea y un posterior colgajo esofágico largo cubriendo en un segundo plano la totalidad de la neotráquea con puntos simples con vicryl 3-0. Se coloca adhesivo tisular hemostático en la superficie de la traqueoplastía y se procede al cierre esofágico distal en cabo ciego y derivación esofágica proximal como esofagostomía cervical; se corrobora adecuado hermetismo de la traqueoplastía sin fuga aérea y con adecuada ventilación por cánula endotraqueal en posición transanastomótica a 1 cm de la carina (*Figura 2A-2F*).

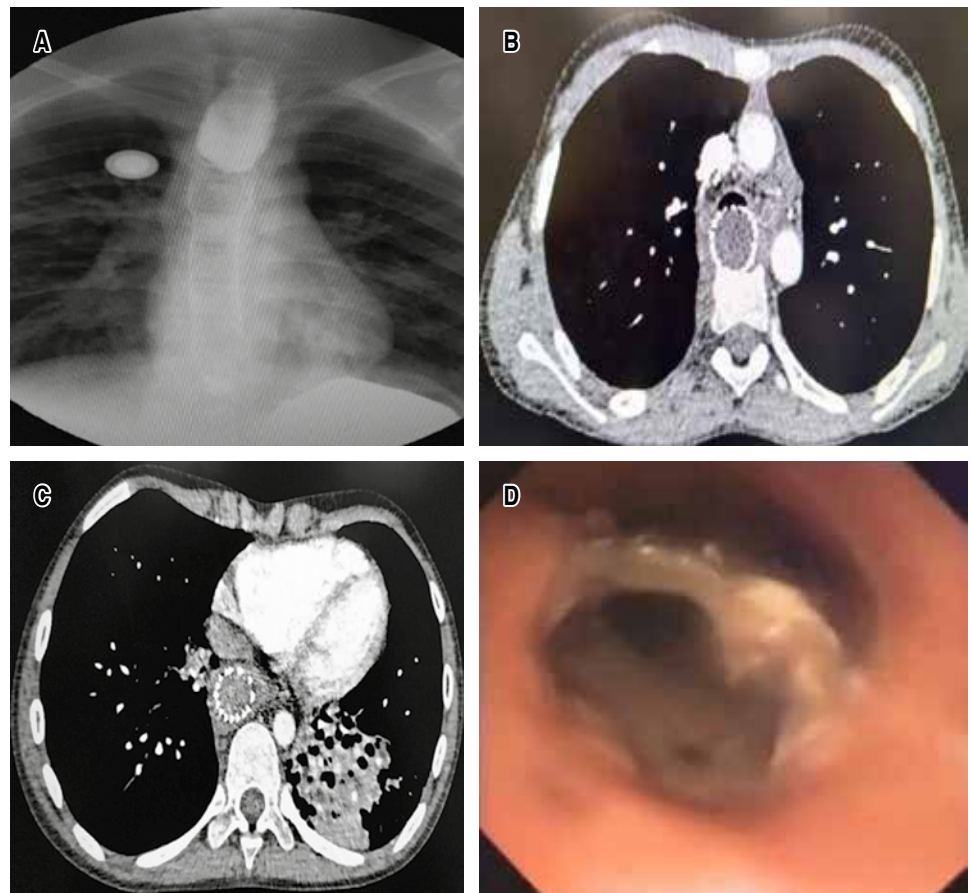
En la Unidad de Cuidados Críticos se mantiene sedado y con intubación endotraqueal por 72 h y a los seis días posquirúrgicos se realizó una broncoscopia de revisión temprana en donde se observa neotráquea membranosa sin datos de fuga anastomótica y sin complicaciones; se realiza nueva broncoscopia de control a los 20 días de la cirugía en donde existe nuevamente permeabilidad de la neotráquea. Por persistencia de la supuración broncopulmonar se realiza lobectomía inferior izquierda por bronquiectasias a los dos meses posquirúrgicos y a los seis meses método de sustitución esofágica por tubo gástrico reverso retroesternal, evolución clínica, radiológica y endoscópica favorables a cinco años de seguimiento.

DISCUSIÓN

La FTEA es una severa complicación cuya etiología en los niños es dividida en causas adquiridas malignas, las cuales son poco frecuentes, y en causas adquiridas benignas donde la ingestión de cáusticos, cuerpos extraños y el trauma son las principales; las causas iatrogénicas son inusuales como en el caso presentado, la cual se originó por la inserción

Figura 1:

- A)** Radiología torácica con presencia de *stent* intratorácico y esofagograma con cabo esofágico proximal ciego.
- B)** Tomografía a nivel superior con fístula traqueoesofágica adquirida por presencia de *stent* intraesofágico y exclusión total de la tráquea membranosa por migración del *stent* hacia la tráquea cartilaginosa.
- C)** Tomografía a nivel inferior con exclusión total del esófago y presencia de bronquiectasias en lóbulo inferior izquierdo. **D)** Broncoscopia con exposición del *stent* metálico intraesofágico dentro de la tráquea, destrucción radical de la tráquea membranosa y supuración broncopulmonar.



endoscópica de un *stent* intraesofágico que es requerido como manejo de estenosis esofágicas refractarias. La estancia prolongada de este *stent* (mayor a 90 días) ocasionó altas presiones sobre la pared común en la porción traqueal membranosa con necrosis que predisponen a su desarrollo. La incidencia de FTEA relacionada con los *stent* esofágicos es de 4% con una latencia de cinco meses después de su colocación.² Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño y localización de la FTEA, así como de las comorbilidades del paciente; siendo la neumopatía crónica por aspiración, las neumonías recurrentes, la fiebre con supuración broncopulmonar y la desnutrición crónica los escenarios clínicos más frecuentes, lo cual exige una evaluación multidisciplinaria.

De esta manera, en la evaluación preoperatoria el diagnóstico con el esofagograma demuestra la FTEA en 70% y en los que no pueden deglutir o se encuentran ventilados la tomografía advierte la extensión de la FTEA o, como en nuestro caso, el compromiso de órganos adyacentes y la presencia de bronquiectasias; la evaluación endoscópica es crucial pues visualiza la localización, medición y caracterización de la FTEA, facilita el drenaje del material purulento y del contenido gástrico aspirado. Se han reportado la co-

locación de balones neumáticos intraesofágicos y avanzar una cánula endotraqueal con globo distal a la fístula para inhibir la aspiración de contenido gástrico y purulento, así como la toma de biopsias para orientar la etiología, es elemental en la estabilidad clínica para eliminar el riesgo de sepsis pulmonar. Suprimir la aspiración y el daño pulmonar agudo asociado y permitir una vía de nutrición enteral por medio de la gastrostomía endoscópica percutánea y durante el transoperatorio permitió posicionar el tubo endotraqueal proximal a la fístula para iniciar la ventilación y posteriormente el avance de la misma cánula endotraqueal con globo distal a la FTEA una vez retirado el *stent* y asegurar la vía aérea, así como apoyar la reconstrucción de la neotráquea y su integridad posterior a la traqueoplastia membranosa en el posoperatorio inmediato.^{2,3}

Las técnicas de resección esofágica y de anillos traqueales involucrados por estenosis con posterior anastomosis primaria están descritas para defectos mayores de 1 cm y hasta menos de cinco anillos traqueales comprometidos de la longitud traqueal pediátrica, en estas FTEA extensas y complejas no es quirúrgicamente factible estas resecciones combinadas;^{2,4,5} el uso de tejido autólogo (cartílago, *flap* o colgajo muscular y/o pericárdico

vascularizado) o uso de otros materiales protésicos de recubrimiento biológico tienen la desventaja de insuficiente aporte sanguíneo, limitada disponibilidad, rechazo del aloinjerto, necesidad de separar y desvascularizar el tejido circundante y en consecuencia alta recurrencia de la FTEA, además, podrían no resistir las altas presiones de la vía aérea comprometida.⁶ La intervención endoscópica ha mostrado ser de utilidad pediátrica para las FTEA pequeñas < 5 mm con técnicas de intervención

de reepitelización en combinación con la aplicación de sellantes químicos y/o adhesivos tisulares que escapan a esta revisión.⁷

El uso de los *stent* autoexpandibles metálicos esofágicos y de la vía aérea, únicos para las FTEA distales o en combinación para las FTEA mediales y proximales colocados de manera endoscópica se describe en la población adulta como medidas temporales puentes hasta alcanzar una opción quirúrgica definitiva.^{2,8} En nuestro paciente el *stent* causante de la FTEA sólo pudo ser retirado de manera transoperatoria para asegurar la vía aeroesofágica, lo cual obligó a una corrección quirúrgica definitiva. Jouraud *et al.* describieron el uso de la pared esofágica como parche biológico para reconstruir los amplios defectos traqueales inseparables e insuturables.⁹ La técnica de reconstrucción por traqueoplastia membranosa con doble parche esofágico resulta un método quirúrgico seguro y efectivo al exhibir las siguientes cualidades: a) no requiere la separación de la FTEA evitando lesiones para el nervio laríngeo recurrente; b) la porción esofágica del defecto podría ser usada para una reparación definitiva; c) la porción traqueal del defecto podría ser reparado con el segmento esofágico sin mucosa para brindar estabilidad y rápida recuperación de la neotráquea; d) la técnica de doble parche tiene aporte sanguíneo excelente y brinda soporte y estabilidad ante las presiones altas en la vía aérea; e) la recurrencia posterior a la reconstrucción es muy baja y permitiría el éxito posterior con los métodos endoscópicos; y f) es necesario un método de reconstrucción en la continuidad aerodigestiva, como en nuestro caso, un método de sustitución esofágica y la resección pulmonar posbronquiectasias.^{6,10}

CONCLUSIONES

La FTEA inducida por un *stent* intraesofágico es un defecto severo con alta mortalidad y morbilidad, el manejo multidisciplinario y la evaluación broncoscópica del modelo aerodigestivo pediátrico son cruciales en la estabilidad clínica para eliminar la sepsis pulmonar, suprimir la aspiración y el daño pulmonar agudo asociado y permitir una vía de nutrición. El uso de la pared esofágica adyacente con la traqueoplastia membranosa con doble parche esofágico es un método seguro y efectivo en la reconstrucción aerodigestiva y es una opción oportuna donde debido a su severidad la resección de grandes extensiones traqueales en niños no es quirúrgicamente factible y el tratamiento endoscópico no es una opción conservadora.

Agradecimientos: Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

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

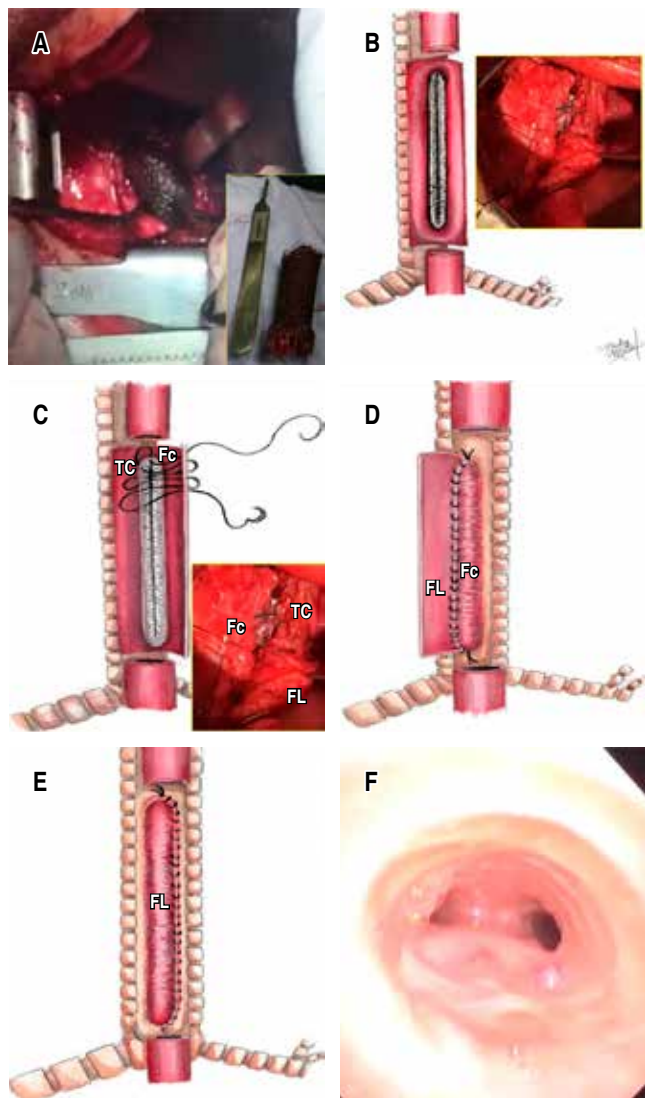


Figura 2: A) Exposición del *stent* posterior a esófago, miotomía longitudinal. B) Fístula traqueoesofágica adquirida severa posterior a retiro del *stent* intraesofágico, extensión gráfica del defecto desde la tráquea torácica hasta la carina. C) Plastia en primer plano anastomosando el *flap* corto (Fc) esofágico con mucosectomía a la tráquea cartilaginosa (TC). D) Primer plano de la traqueoplastia membranosa finalizada. E) *Flap* largo (FL) cubriendo el segundo plano de la traqueoplastia membranosa. F) Traqueoplastia membranosa bajo visión endoscópica final.

REFERENCIAS

1. Shen KR, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC 3rd, Wigle DA, Harmsen WS, *et al.* Surgical management of acquired nonmalignant tracheoesophageal and bronchoesophageal fistulae. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):914-918. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.061.
2. Kim HS, Khemasuwan D, Diaz-Mendoza J, Mehta AC. Management of tracheo-esophageal fistula in adults. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):200094. doi: 10.1183/16000617.0094-2020.
3. Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Hilgenberg AD. Management of acquired nonmalignant tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(4):759-765. doi: 10.1016/0003-4975(91)91207-c.
4. Grillo HC, Moncure AC, McEnany MT. Repair of inflammatory tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg.* 1976;22(2):112-119. doi: 10.1016/s0003-4975(10)63971-9.
5. Muniappan A, Wain JC, Wright CD, Donahue DM, Gaissert H, Lanuti M, *et al.* Surgical treatment of nonmalignant tracheoesophageal fistula: a thirty-five year experience. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(4):1141-1146. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.041.
6. Yang G, Li WM, Zhao JB, Wang J, Ni YF, Zhou YA, *et al.* A novel surgical method for acquired non-malignant complicated tracheoesophageal and bronchial-gastric stump fistula: the "double patch" technique. *J Thorac Dis.* 2016;8(11):3225-3231. doi: 10.21037/jtd.2016.11.80.
7. Ling Y, Sun B, Li J, Ma L, Li D, Yin G, *et al.* Endoscopic interventional therapies for tracheoesophageal fistulas in children: A systematic review. *Front Pediatr.* 2023;11:1121803. doi: 10.3389/fped.2023.1121803.
8. Verschuur EML, Repici A, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Siersema PD. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2): 304-312. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01542.x.
9. Jougon J, Couraud L. Esophageal patching for an unsuturable tracheoesophageal fistula. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 1998;14(4):431-433. doi: 10.1016/s1010-7940(98)00226-7.
10. Han Y, Liu K, Li X, Wang X, Zhou Y, Gu Z, *et al.* Repair of massive stent-induced tracheoesophageal fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):813-817. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.050.



Delayed diagnosis of tuberculosis in a patient with coccidioidomycosis

Retraso en el diagnóstico de tuberculosis en un paciente con coccidioidomicosis

Eva Alejandra Rojas-Rojas,* Wendy Rosario Cinencio-Chávez,* Rafael Laniado-Laborín*†

*Autonomous University of Baja California. Tijuana General Hospital, Mexico; †Sistema Nacional de Investigadores, CONAHCYT.

ABSTRACT. We present the case of a 24-year-old man from Sonora, residing in Tijuana, Mexico, who referred symptoms of cough and hemoptysis for a year. A chest CT scan showed fibrocavitary lesions, initially suspected to be tuberculosis. Rapid molecular tests did not detect *Mycobacterium tuberculosis*, while coccidioidomycosis serology was positive and cultures identified *Coccidioides spp.*; treatment with itraconazole was initiated, but subsequently, the mycobacterial culture was reported as positive for *M. tuberculosis*, confirming coinfection and antituberculosis treatment was added. The Xpert MTB/RIF test is recommended by the World Health Organization as an initial diagnostic method for tuberculosis due to its high sensitivity and specificity. However, its sensitivity can be low in cases of very low bacillary load, justifying the need for complementary mycobacterial cultures for a thorough diagnosis. In this case, the culture allowed for the detection of tuberculosis despite negative sputum smears and rapid molecular tests, highlighting the importance of phenotypic methods in the diagnosis of tuberculosis. The coinfection of tuberculosis and coccidioidomycosis is a significant diagnostic challenge. The combination of molecular tests and cultures remains essential for an accurate diagnosis and effective treatment, especially in endemic areas for both diseases.

Keywords: tuberculosis, coccidioidomycosis, coinfection, Xpert MTB/RIF, mycobacterial culture.

INTRODUCTION

Coccidioidomycosis is an endemic mycosis of the southwestern United States, northern Mexico, and the rest of Latin America.¹ Tuberculosis and coccidioidomycosis share epidemiological, clinical, radiographic, and even histopathological characteristics, making diagnosis difficult

RESUMEN. Presentamos el caso de un hombre sonorense de 24 años, residente en Tijuana, México, que presentó cuadro de tos y hemoptisis de un año de evolución. Una tomografía torácica mostró lesiones fibrocavitarias, inicialmente sugestivas de tuberculosis. Las pruebas moleculares rápidas no detectaron *Mycobacterium tuberculosis*, mientras que la serología para coccidioidomicosis fue positiva y los cultivos identificaron *Coccidioides spp.*; se inició tratamiento con itraconazol, pero posteriormente el cultivo micobacteriano se reportó positivo para *M. tuberculosis*, confirmando la coinfección, por lo que se agregó tratamiento antituberculosis. El Xpert MTB/RIF está recomendado por la Organización Mundial de la Salud como método de diagnóstico inicial de tuberculosis debido a su alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, su sensibilidad puede ser baja en casos de baja carga bacilar, justificando la necesidad de cultivos micobacterianos complementarios para un diagnóstico exhaustivo. En este caso, el cultivo permitió la detección de tuberculosis a pesar de baciloscopias y prueba molecular rápida negativas, destacando la importancia de los métodos fenotípicos en el diagnóstico de tuberculosis. La coinfección de tuberculosis y coccidioidomicosis representa un importante desafío diagnóstico. La combinación de pruebas moleculares y cultivos es esencial para un diagnóstico preciso y un tratamiento eficaz, especialmente en zonas endémicas de ambos padecimientos.

Palabras clave: tuberculosis, coccidioidomicosis, coinfección, Xpert MTB/RIF, cultivo de micobacterias.

when they present simultaneously.² Additionally, they share some common risk factors, including areas of endemicity and various conditions that cause immunosuppression, such as diabetes and HIV, among others.

Clinical presentation can be similar, with prolonged constitutional symptoms, various respiratory syndromes, and chronic meningitis, years or decades after the initial

Correspondence:

Eva Alejandra Rojas-Rojas, MD

Faculty of Medicine and Psychology, Autonomous University of Baja California, Mexico.

E-mail: rojas.eva@uabc.edu.mx

Received: VI-03-2024; accepted: VII-05-2024.

How to cite: Rojas-Rojas EA, Cinencio-Chávez WR, Laniado-Laborín R. Delayed diagnosis of tuberculosis in a patient with coccidioidomycosis. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (4):253-255. <https://dx.doi.org/10.35366/117942>

exposure. Radiographic findings in the chest of patients with chronic pulmonary coccidioidomycosis are virtually identical to those of pulmonary tuberculosis, with the presence of cavitations and fibrous tracts.¹

We present a case of pulmonary coinfection in which the rapid molecular test was reported negative for *Mycobacterium tuberculosis* complex, while coccidioidomycosis was diagnosed through smear, culture, and positive serology. Since all samples from patients suspected of tuberculosis should routinely be cultured, it was also possible to detect, although late, the presence of pulmonary tuberculosis.

PRESENTATION OF THE CASE

A 24-year-old male, originally from Sonora and residing in the city of Tijuana sought medical attention for his chronic respiratory symptoms. His clinical history was negative for substance abuse, and he did not report any significant illnesses in the past. Symptoms began a year earlier with cough and hemoptysis. He received private medical care, without a definitive diagnosis, and no information is available on the prescribed treatment. A chest CT showed fibrocavitary lesions in both upper pulmonary lobes, with an intracavitary mass suggestive of mycetoma (Figure 1). Given the suspicion of tuberculosis, a series of sputum smears were requested and later reported as negative, as well as an Xpert MTB/RIF (*Mycobacterium tuberculosis* complex not detected); as routinely done, a culture for mycobacteria was also processed. Sputum smears reported abundant spherules of *Coccidioides* spp.; later, a positive culture for *Coccidioides* spp. was reported, in addition to a positive coccidioidomycosis serology with an IgG titer of 1:64. No evidence of extrapulmonary involvement



Figure 1: Axial tomographic section showing fibrocavitary lesions in both upper lung lobes.

was detected during the clinical evaluation. Treatment with itraconazole 400 mg daily was started; after two months of treatment, the patient was asymptomatic and had gained 2.7 kg.

Two months later, the culture was reported positive for mycobacteria with a positive rapid chromatographic test for the MTB complex. After dilution, the culture material was examined with the Xpert MTB/RIF Ultra test, confirming the presence of the MTB complex with medium load and without detection of mutations in the *rpoB* gene associated with rifampicin resistance (susceptible to rifampicin). Treatment with the primary regimen (rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide) was initiated and the antifungal regimen was continued.

The patient has currently been discharged as cured from antituberculosis treatment and will continue with antifungal treatment for at least one year according to the initial serology of 1:64, which is considered a marker of disseminated disease.

DISCUSSION

The Xpert MTB/RIF polymerase chain reaction (PCR) test is an automated real-time molecular test for the diagnosis of tuberculosis.³ The World Health Organization (WHO) recommends that this rapid molecular test be used as an initial diagnostic test, replacing sputum smear microscopy due to its higher sensitivity and specificity and that it also offers the advantage of simultaneously providing rifampicin susceptibility.⁴ However, since there are no genotypic commercial tests for all the drugs used in tuberculosis, phenotypic testing remains necessary at this time as a complement to molecular tests. Additionally, during treatment follow-up, molecular tests are not useful because they require the extraction of mycobacterial DNA with the consequent death of the bacilli; cultures remain the only method available to determine mycobacterial viability.⁵

While the diagnostic performance of the Xpert MTB/RIF Ultra is far superior to microscopy, false negatives do occur since the sensitivity of the assay varies between 83 and 96%, depending on the bacillary load, and sensitivity under 80% has been reported in patients with negative smears.⁵ This issue has been partially addressed with the new Ultra cartridges, which have greater sensitivity than the older G4 cartridges. The Xpert MTB/RIF Ultra incorporates two amplification targets for the identification of *M. tuberculosis* (IS6110 and IS1081) and requires only about 15 colony-forming units (CFUs) for detection versus 116 CFUs for the G4 cartridge. This is partly due to a larger sample volume processed by the Ultra method, which has a reaction chamber with a capacity of 50 vs 25 μ L for the G4 cartridge.^{5,6}

Our patient had active tuberculosis and coccidioidomycosis simultaneously at the time of his first consultation at the Tuberculosis Clinic, but his initial sputum smears and Xpert MTB/RIF test were negative. As all samples processed for microscopy and molecular testing are routinely cultured, after eight weeks of observation, the sputum culture was reported as positive for *M. tuberculosis*.

CONCLUSIONS

This case demonstrates the need to include mycobacterial cultures as a backup for molecular tests, as their sensitivity is affected when the bacillary load is very low, and, as mentioned, there are no commercial molecular drug susceptibility tests for all antimycobacterial drugs.

Conflict of interests: the authors do not have any conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Cadena J, Hartzler A, Hsue G, Longfield RN. Coccidioidomycosis and tuberculosis coinfection at a tuberculosis hospital: clinical features and literature review: clinical features and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(1):66-76. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318194757a>
2. Castañeda-Godoy R, Laniado-Laborin R. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomycosis. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2002;15(2):98-101.
3. Xpert MTB/RIF. Copyright © 2017-2021 Cepheid. Operational manual.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis—rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition [Internet]. 2024. Available in: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240089488>
5. Oopota O, Mazza-Stalder J, Greub G, Jatou K. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(11):1370-1376. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.021>
6. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations. 2014.



Utilidad de la electrofisiología intraoperatoria en resección intratorácica de schwannoma

Utility of intraoperative electrophysiology in intrathoracic resection of schwannoma

Rogelio Sancho-Hernández,* Alfonso Marhx-Bracho,*
Lizbeth Solorio-Rodríguez,* Nadia Nohemí Mata-Favela*

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

RESUMEN. Introducción: los tumores primarios del plexo braquial son infrecuentes y corresponden con schwannomas y neurofibromas, éstos son abordados como masas cervicomediales con extensión intratorácica apical, pueden debutar con síntomas de compresión neural. **Descripción del caso:** femenino de 14 años con neurofibromatosis tipo I, dolor en miembro superior izquierdo, paresia y parestesia, atrofia y disminución de la fuerza muscular con dermatosis generalizada y aumento de volumen en hemicuello izquierdo. En la resonancia se muestra lesión extradural que se origina a nivel de C7-T1 izquierdo y desplazamiento de tráquea y esófago e invasión hacia región mediastinal; electromiografía con disminución de amplitud sensorial y motora del nervio cubital izquierdo. Se realiza exéresis tumoral a través de abordaje cervicotorácico anterior con monitoreo neurofisiológico, encontrando: masa encapsulada reseca por enucleación central dependiente de raíces nerviosas C5, C6 y C7, extrapleurales. El reporte de patología es diagnóstico de schwannoma cervicotorácico; recuperación gradual de movilidad a siete años de seguimiento con apoyo de rehabilitación. **Conclusión:** el abordaje de las masas localizadas en el plexo braquial con extensión mediastinal y a la unión cervicotorácica representa un desafío quirúrgico. La monitorización neurofisiológica transoperatoria aumenta la seguridad y el beneficio pronóstico.

Palabras clave: schwannoma, plexopatía braquial, reporte de caso, monitorización neurofisiológica.

ABSTRACT. Introduction: primary tumors of the brachial plexus are rare and correspond to schwannomas and neurofibromas. These are treated as cervical-mediastinal masses with apical intrathoracic extension. They may debut with symptoms of neural compression. **Case description:** 14-year-old woman with neurofibromatosis type I, pain in the left upper limb, paresis and paresthesia, atrophy and decreased muscle strength with generalized dermatosis and increased volume in the left side of the neck; in the MRI with extradural lesion originating at the level of left C7-T1 and displacement of the trachea and esophagus and invasion towards the mediastinal region; electromyography with decreased sensory and motor amplitude of the left ulnar nerve. Tumor excision was performed through anterior thoracic cervical approach with neurophysiological monitoring, finding: encapsulated mass resected by central enucleation dependent on nerve roots C5, C6 and C7, extrapleural. Pathology report with cervicothoracic schwannoma; gradual recovery of mobility at seven years of follow-up with rehabilitation support. **Conclusion:** approaching masses located in the brachial plexus with mediastinal extension and to the cervicothoracic junction is a surgical challenge. Intraoperative neurophysiological monitoring increases safety and prognostic benefit.

Keywords: schwannoma, brachial plexopathy, case report, neurophysiological monitoring.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del plexo braquial son entidades infrecuentes y corresponden con schwannomas y neurofibromas, éstos son abordados como masas cervicomedias-

tales con extensión intratorácica apical, pueden debutar con síntomas de compresión vascular y neural.¹

Se describe la presentación clínica de una adolescente con schwannoma del plexo braquial con los detalles técnico-quirúrgicos de su resección asistida por la evaluación

Correspondencia:

Dr. Rogelio Sancho-Hernández

Endoscopista y Cirujano Torácico Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: saherog@yahoo.com.mx

Recibido: 06-IV-2024; aceptado: 18-VI-2024.

Citar como: Sancho-Hernández R, Marhx-Bracho A, Solorio-Rodríguez L, Mata-Favela NN. Utilidad de la electrofisiología intraoperatoria en resección intratorácica de schwannoma. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (4):256-259. <https://dx.doi.org/10.35366/117943>

neurofisiológica. No existen reportes nacionales de esta novedosa intervención en la población pediátrica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenino de 14 años con diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, desde los 10 años con dolor ascendente en todo el miembro superior izquierdo hasta cuello, con paresia y parestesia, atrofia y disminución de la fuerza muscular, pérdida de peso de 7 kg; con dermatosis «café con leche» generalizada, aumento de volumen con base de hemicuello izquierdo, doloroso, asimetría del miembro torácico izquierdo a expensas de atrofia de músculos interóseos, tenar e hipotenar, limitación funcional, hiperreflexia generalizada, sensibilidad propio y exteroceptiva conservadas.

La resonancia magnética muestra lesión extradural que se origina a nivel de agujero de conjunción C7-T1 izquierdo, ensanchamiento y extensión rostral hacia cuello y desplazamiento de tráquea y esófago y en contacto con vaina carotídea e invasión hacia región mediastinal ipsilateral. Se realiza electromiografía en la que se observa disminución

de la amplitud de latencias sensorial y motora del nervio cubital izquierdo (Figura 1A-D).

Se efectúa exéresis tumoral a través de abordaje cervicotorácico anterior con monitoreo neurofisiológico, encontrándose: masa esférica de $9 \times 7 \times 5$ cm y encapsulada, reseca por enucleación central e intracapsular dependiente de raíces nerviosas C5, C6 y C7, extrapleurales corroborado por un abordaje toracoscópico izquierdo, sin drenajes.

El reporte de patología es diagnóstico de schwannoma cervicotorácico. A las dos semanas posquirúrgicas se encuentra con recuperación de movilidad continuando con atrofia importante, sin embargo, presenta recuperación gradual de tono y fuerza muscular y movimiento en extremidad afectada a siete años de seguimiento con apoyo de rehabilitación (Figura 2A-H).

DISCUSIÓN

Los schwannomas usualmente son masas benignas extratorácicas y supraclaviculares, el crecimiento intratorácico y mediastinal son raros y, aún más, en la población pediátrica,

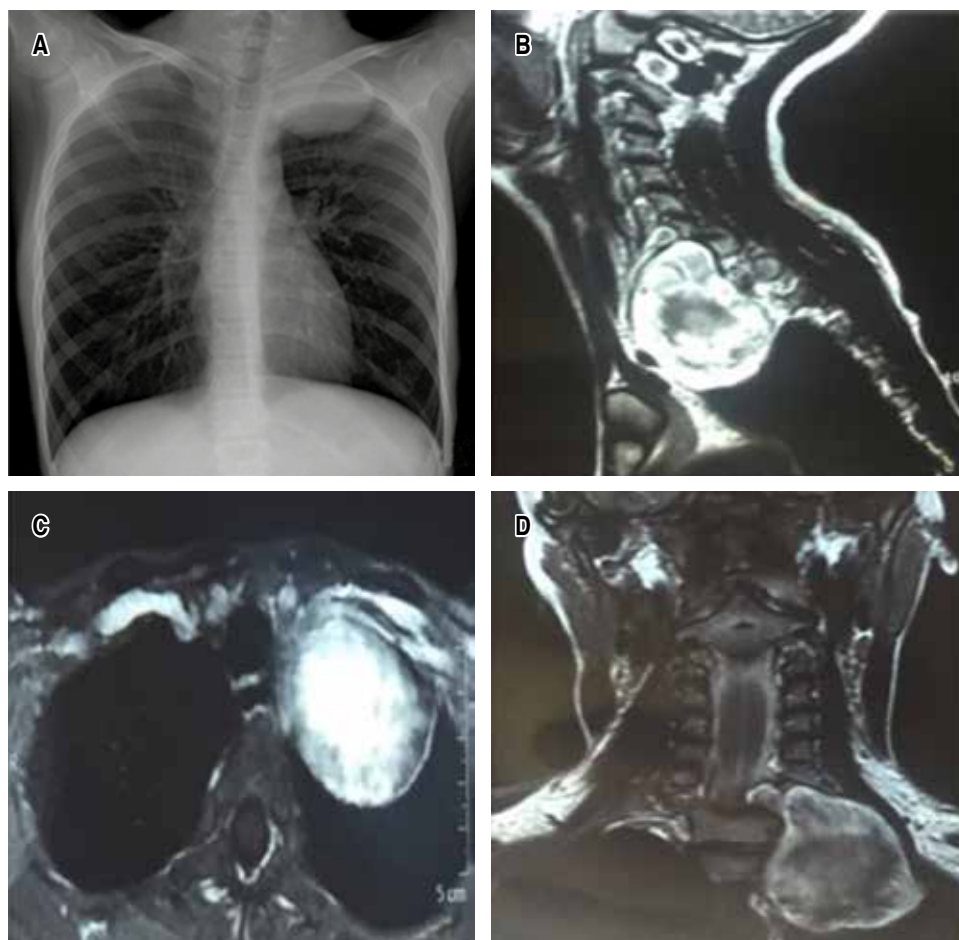


Figura 1:

- A) Radiología con signo cervicotorácico izquierdo y efecto de masa apical.
- B) Resonancia magnética con masa que muestra hiperintensidad en T2 con extensión mediastinal e intratorácica.
- C) Con desplazamiento estructuras mediastinales, pero sin invasión por contigüidad. D) Resonancia en T1 con masa de extensión posterior originada en la región cervicotorácica anterior del plexo braquial.

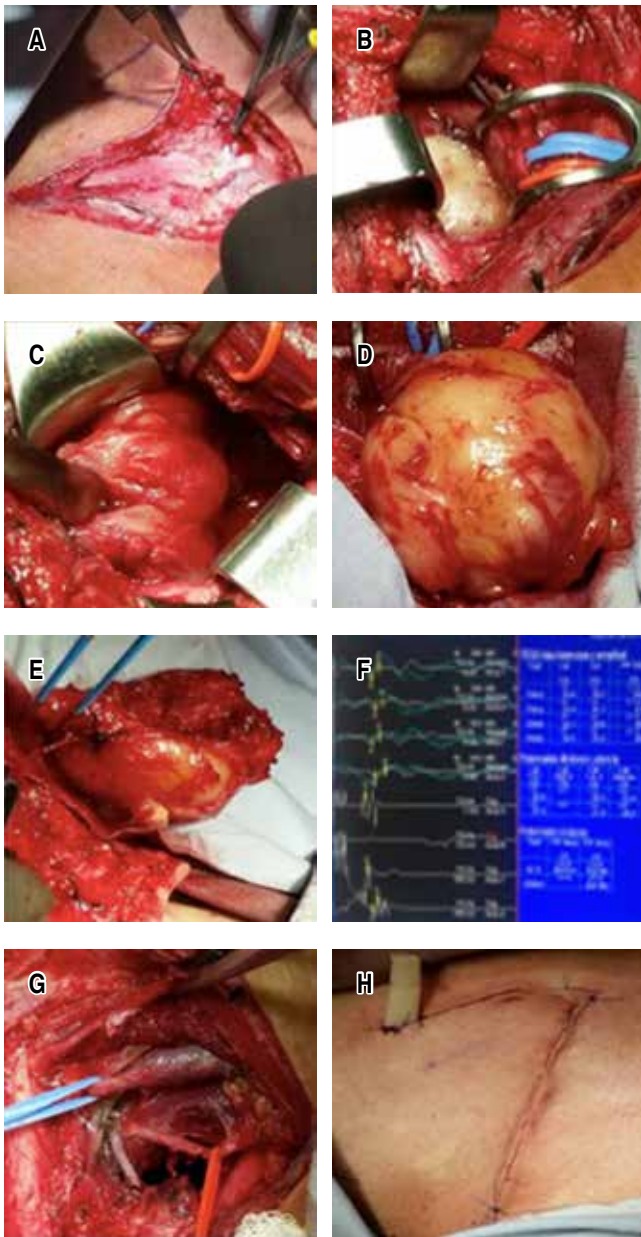


Figura 2: **A)** Abordaje cervicotorácico anterior y supraclavicular en forma de L. **B)** Exposición de schwannoma con su cápsula y referencia de las raíces nerviosas del plexo braquial para electroestimulación. **C)** Incisión longitudinal sobre cápsula de la masa en sentido paralelo a fibras nerviosas para iniciar enucleación. **D)** Exposición total de los polos proximal y distal del schwannoma. **E)** Electroestimulación por PAN para determinar potencial lesión por continuidad de las fibras nerviosas de plexo braquial. **F)** Registro de la monitorización neurofisiológica transoperatoria por PAN y PEES de las raíces C5-C7 conservados y funcionales. **G)** Resección total de la masa con plexo braquial íntegro con registro basal y pronóstico funcional final. **H)** Cierre final del abordaje con pleura conservada bajo visión toracoscópica y sin fuga aérea, se deja un drenaje.
PAN = potencial de acción nerviosa. PEES = potenciales evocados somatosensoriales.

con escasos reportes en la literatura; pero son los tumores neurogénicos intratorácicos más comunes.^{2,3} En nuestro caso, este tumor encapsulado y periférico contrario a los neurofibromas se originó de la vaina nerviosa alrededor del plexo braquial recibiendo irrigación del tronco subclavio axilar. Pueden presentarse con síntomas de compresión nerviosa con déficit neurológico, dolor distal, pérdida de sensibilidad y debilidad, siendo la masa palpable cervicotorácica la presentación inicial más frecuente.⁴

La ultrasonografía Doppler color y la tomografía podrían mostrar que los nervios ingresan excéntricamente al schwannoma, lo que a su vez no se observa en el neurofibroma (principal diagnóstico diferencial y pronóstico); sin embargo, los schwannomas son iso a hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 de la resonancia magnética con gadolinio, definiendo las relaciones anatómicas preoperatorias como protocolo de estudio del plexo braquial y el *sulcus* torácico.^{5,6} No obstante, la consistencia dura e invasiva de la lesión asociada a síntomas sistémicos con adenopatías podrían proponer la biopsia por aspiración con aguja fina, una alternativa para predecir un diagnóstico final. En nuestro caso, la asociación diagnóstica con neurofibromatosis tipo I orientó hacia la plexopatía braquial por schwannoma.²

El empleo de la proteína S100 en el diagnóstico patológico de los tumores de la cresta neural es muy popularizado y asociado a los hallazgos microscópicos de células fusiformes con áreas de estroma mixoide con haces estriados de colágeno denso, como ocurrió en nuestro reporte. La proteína SOX10 es un marcador más sensible y específico que S100 para schwannoma y tumores melanocíticos, sobre todo en aquellas situaciones diagnósticas donde se pueden demostrar cambios morfológicos similares a sarcomas. La calretinina es detectado en casi todos los schwannomas y sólo en un pequeño porcentaje de los neurofibromas, lo cual agrega un marcador como diagnóstico diferencial importante.²

La cirugía está indicada para aquellos tumores que causan déficit neurológico, lesiones progresivas con sospecha de malignidad y para prevenir o minimizar el daño neural, siendo la escisión quirúrgica completa por enucleación del schwannoma y la disección y preservación de los fascículos nerviosos la conducta quirúrgica más recomendable.^{4,7} En nuestro caso se planteó inicialmente un abordaje cervicotorácico anterior supraclavicular combinado con un abordaje toracoscópico izquierdo para manipular de forma segura las estructuras vasculares y nerviosas de la salida torácica y descartar un potencial compromiso intrapleural de la lesión. No obstante, en series se ha encontrado que un déficit neurológico de 5% preoperatorio incrementa a 11.5% posterior a la resección de schwannoma y neurofibromas del plexo braquial, por lo que la preservación nerviosa como sea posible es importante para mantener la función motora del paciente.^{3,4}

Las causas de déficit neurológico posoperatorias están relacionadas con compresión nerviosa preoperatoria, lesión mecánica o isquemia transoperatoria, reoperaciones asociadas a incompleta enucleación. Por lo anterior varios métodos de monitoreo neurológico perioperatorios han sido desarrollados, como la electromiografía espontánea (EMGe), los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y el potencial de acción nerviosa (PAN).⁸ Con la EMGe se realiza la estimulación nerviosa y se registra la actividad muscular para identificar o evitar el daño nervioso; con los PESS es útil para registro de lesiones del plexo braquial y evalúa si existe continuidad con el sistema nervioso central; con el PAN se estimula directamente el tronco nervioso proximal a la zona de lesión y obtiene un registro en la zona distal a la lesión, muestra utilidad en las lesiones nerviosas por continuidad y determina la necesidad de otros procedimientos de reconstrucción con injertos de nervio sural. Los pasos críticos en la resección quirúrgica del schwannoma del plexo braquial con la monitorización electrofisiológica de nuestro caso fueron: a) exposición del nervio proximal y distal al tumor por neurolisis; b) exposición capsular y electroestimulación del tumor para localizar y mapear la distribución funcional nerviosa; c) incisión longitudinal de la cápsula en el sentido de los nervios adyacentes sin actividad funcional registrable; d) enucleación y electroestimulación para evitar el daño de las fibras nerviosas funcionales; e) exposición final de los polos proximal y distal del tumor donde discurren los nervios y evaluación por PAN para determinar una potencial lesión por continuidad que requiera una reconstrucción con injerto sural; y f) monitorización posoperatoria de los déficit basales y funcionales para la rehabilitación y pronóstico futuros.

El schwannoma, en nuestro caso, facilitó la separación quirúrgica de las fibras nerviosas sanas y funcionales, no fue necesaria la neurografía o el injerto sural como se describe para los neurofibromas y malignidades primarias; el abordaje cervicotorácico anterior con una incisión en forma de L fue suficiente. Aunque debe considerarse el abordaje cervicotransesternal en contrapuerta, trap-door, ante masas invasivas de gran componente intratorácico y mediastinal.^{9,10}

CONCLUSIONES

El abordaje de las masas localizadas en la unión cervicotorácica representa un desafío quirúrgico, tanto por su localización en contacto con estructuras vasculares y nerviosas como por el adecuado control y manejo que se debe tener para evitar complicaciones como el dolor crónico y alte-

raciones en movilidad de la extremidad, la monitorización neurofisiológica transoperatoria aumenta la seguridad y el beneficio pronóstico perioperatorio.

Agradecimientos: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, México.

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

REFERENCIAS

1. Siqueira MG, Martins RS, Teixeira MJ. Management of brachial plexus region tumours and tumour-like conditions: relevant diagnostic and surgical features in a consecutive series of eighteen patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(9):1089-1098. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0380-8>
2. Clarós P, Remjasz-Jurek A, Clarós A. Brachial plexus schwannoma in early adolescence. Case report. *Open J Otolaryngol Rhinol*. 2019;1(1):01-07. Available in: <http://dx.doi.org/10.36811/ojor.2019.110001>
3. Kehoe NJ, Reid RP, Semple JC. Solitary benign peripheral-nerve tumours. Review of 32 years' experience. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77(3):497-500.
4. Lee HJ, Kim JH, Rhee SH, Gong HS, Baek GH. Is surgery for brachial plexus schwannomas safe and effective? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(6):1893-1898. Available in: <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3525-x>
5. Chan JSY, Josephine WY Ip. Brachial plexus schwannoma: Report of 4 cases with intralesional enucleation. *Arch Clin Exp Orthop*. 2017;1:004-009. Available in: <https://dx.doi.org/10.29328/journal.aceo.1001002>
6. Bartolomé-Villar A, González-Alenda J, Bartolomé MJ, Fraile-Moreno E, Sánchez-de las Matas I, Villanueva A, et al. Estudio del plexo braquial mediante resonancia magnética. *Rev Neurol*. 1998;26(154):983-988. Available in: <https://doi.org/10.33588/rn.26154.97244>
7. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Moes G, Kline DG. A series of 397 peripheral neural sheath tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center. *J Neurosurg*. 2005;102(2):246-255. Available in: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.2.0246>
8. Sasaki H, Nagano S, Yokouchi M, Setoguchi T, Shimada H, Yamamoto T, et al. Utility of intraoperative monitoring with motor-evoked potential during the surgical enucleation of peripheral nerve schwannoma. *Oncol Lett*. 2018;15(6):9327-9332. Available in: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8456>
9. Kwok K, Davis B, Kliot M. Resection of a benign brachial plexus nerve sheath tumor using intraoperative electrophysiological monitoring. *Neurosurgery*. 2007;60(4 Suppl 2):316-320. Available in: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000255375.34475.99>
10. Rodríguez ACA, Collado OMÁ, Correa MLI. Monitoreo intraoperatorio multimodal y su aplicación en cirugía de nervios periféricos: ¿cuándo es de utilidad? *An Med (Mex)*. 2016;61(2):123-131.



Dr. Gastón S. Madrid Sánchez, ícono de la neumología mexicana (1908-1996)

Dr. Gastón S. Madrid Sánchez, icon of Mexican pulmonology (1908-1996)

Rafael Laniado-Laborín*

*Universidad Autónoma de Baja California, México, SNI III Conahcyt.

Citar como: Laniado-Laborín R. Dr. Gastón S. Madrid Sánchez, ícono de la neumología mexicana (1908-1996). *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (4):260-261. <https://dx.doi.org/10.35366/117944>

Conocí al Dr. Gastón Madrid (*Figura 1*) al inicio de mi año de internado rotatorio de pregrado en el verano del año 1975, cuando él ya era una leyenda en el medio médico local y que contaba ya con un enorme prestigio como tisiólogo y experto en coccidioidomycosis a nivel nacional e internacional.

Originario de la Ciudad de México, cursó sus estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y posteriormente se capacitó en la atención de pacientes con tuberculosis bajo la tutela del Dr. Ismael Cosío Villegas en el Servicio de Tuberculosis en el Hospital General de la Ciudad de México a inicios de la década de 1930. Al recibir una oferta de trabajo, decidió emigrar a la ciudad de Hermosillo en el estado de Sonora, haciéndose cargo del dispensario de tuberculosis de la Secretaría de Salud y Asistencia.

En abril de 1942, abre sus puertas en Hermosillo la Casa San Vicente, sanatorio para la atención de pacientes afectados

por tuberculosis, y poco tiempo después el Dr. Madrid fue designado como director médico, puesto que ocupó desde entonces hasta poco antes de morir. Este sanatorio, con sus 80 camas, se convirtió en centro de referencia para pacientes con tuberculosis, no sólo para otras regiones del estado, sino también para los estados vecinos. Además de la atención hospitalaria por períodos de hasta por un año, como se recomendaba hasta el principio de la década de 1960, el sanatorio contaba con la infraestructura necesaria para llevar a cabo el tratamiento quirúrgico de la enfermedad, en boga en aquella época.

Don Gastón como todos los tisiólogos que se formaron en la primera mitad del siglo 20, además de la atención clínica, practicó la cirugía torácica durante toda su carrera profesional, inicialmente en forma casi exclusiva en pacientes con tuberculosis y posteriormente en pacientes con otras patologías pulmonares. Siendo el único tratamiento disponible para la tuberculosis antes del advenimiento de la quimioterapia efectiva en la década de 1950, se desarrollaron múltiples técnicas incluyendo la colapsoterapia (toracoplastías, neumotórax extrapleurales), frensectomía, neumonolisis, neumoperitoneo y posteriormente, como complemento a la quimioterapia en algunos casos, cirugía reseccional (lobectomías y neumonectomías). Tuve la oportunidad de revisar los libros de quirófano en los que se registraban los procedimientos quirúrgicos en el sanatorio y encontré más de tres mil registros, con excelentes resultados a pesar de lo rudimentario de las técnicas anestésicas y la no existencia de unidades de cuidados avanzados posoperatorios durante dicho período.

Desde la década de 1940 el Dr. Madrid ocupó el puesto de Jefe del Servicio de Neumología del Hospital General del Estado de Sonora, fungiendo como director del mismo durante el período 1943-1950. Siendo pionero de la medicina en el estado, participó en la creación de la Asociación Médica de Hermosillo y posteriormente de la Federación Médica de Sonora, siendo presidente de ambas poco después.

Tuve el privilegio de trabajar a diario con él por más de siete años, y no he co-

nocido a un mejor clínico en mis casi 50 años de práctica profesional. Poseía una técnica de exploración física magistral (hoy en día no podemos diagnosticar ni siquiera un derrame pleural si no contamos con ultrasonido), que combinaba con su enorme experiencia en la exploración fluoroscópica del tórax, misma que realizaba con un viejo fluoroscopio vertical que todavía requería de un cuarto oscuro. Poseía como clínico una curiosidad inagotable; todos los casos revestían para él algún aspecto interesante y argumentaba que cada caso era único, y de esta manera debería ser evaluado. Demostró siempre un sentido ético intachable, dedicándose por más de cuarenta años, con gran empatía, a la atención de los pacientes más desamparados que padecían una enfermedad, que, hasta la fecha, es causa de estigma en nuestra sociedad. A pesar de ser una leyenda en la institución, trataba con la misma sencillez y respeto a un jefe de servicio que al médico interno de pregrado más novato. Al cumplir 50 años como médico, este ícono hermosillense recibió un homenaje por parte de la ciudad al nombrar la calle frente a la Casa San Vicente como calle Dr. Gastón Madrid.

El estado de Sonora es zona endémica de coccidioidomycosis y siendo un pade-



Figura 1: Dr. Gastón Madrid.

cimiento que comparte las características epidemiológicas, clínicas, radiográficas e incluso histopatológicas con la tuberculosis, no es de extrañar que casos de esta micosis fueran referidos a la Casa San Vicente ante la sospecha clínica de tuberculosis. Con el paso de los años el Dr. Madrid se convirtió en el máximo experto nacional en el diagnóstico y tratamiento de la coccidioidomicosis. Reportó mediante

una publicación el primer caso de coccidioidomicosis en México, y asimismo el primer aislamiento del hongo a partir del suelo en el país. En 1974, publicó un libro sobre coccidioidomicosis, la única monografía que existe en español a la fecha sobre este padecimiento.

Don Gastón falleció en su casa de toda la vida, el 12 de enero de 1996 a los 87 años, rodeado de su familia y amigos. El estado de

Sonora le estará eternamente agradecido por su entrega y dedicación en pro de la salud de sus ciudadanos. Siempre lo recordaremos con admiración y cariño, querido maestro.

Correspondencia:

MSP. Rafael Laniado-Laborín

Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, México.

Correo electrónico: rlaniado@uabc.edu.mx



Hagamos a la Medicina grande otra vez

Let's make Medicine great again

Luis Torre-Bouscoulet*

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

Citar como: Torre-Bouscoulet L. Hagamos a la Medicina grande otra vez. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (4):262-263. <https://dx.doi.org/10.35366/117945>

La década de los años noventa y los primeros años del siglo en curso, fue mi etapa de estudiante de medicina y de residente; primero en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y más tarde en la Universidad Nacional Autónoma de México. La formación médica de aquellos años sería considerada hoy como completamente impropia, retrógrada y en contra de los derechos humanos. En aquellos programas de formación, lo que menos importaba era la opinión del estudiante; era una formación autoritaria, monótona, represiva, unidireccional, celosa y, frecuentemente, humillante. A pesar de esos calificativos aquella formación era muy exitosa porque los egresados eran, en su mayoría, médicos que además de competentes intelectualmente eran personas con un sentido de identidad sólido y una filosofía muy particular acerca de la vida y del quehacer médico. Filosofía que podríamos llamar «mística médica» que en principio es lo opuesto a lo terrenal o a lo racional. El médico estaba rodeado de un halo misterioso que lo hacía diferente a cualquier otro profesionista y que conformaba y vivía, con otros médicos, en una fraternidad basada en el respeto a la dignidad profesional que nacía de haber vivido una etapa formativa con el común denominador de ser hostil, adversa, enormemente demandante, pero que generaba

una profunda satisfacción compartida. La mística institucional y gremial –tribal quizá– obedece a las dificultades superadas en el período de formación. Los médicos de muchas generaciones hicieron suya la mística debido a los momentos difíciles; no a los momentos cómodos. Mientras más esfuerzo ameritó la resolución de un problema, mientras más trabajo costó, mayor es la identificación y la cohesión con el grupo. Terminar la formación médica era casi como llegar a la tierra prometida y eso nos hacía ser herederos del maná que significaba al médico.

Hoy tenemos, de manera asombrosa, todo el conocimiento de la humanidad al alcance de nuestro teléfono inteligente.¹ Ahora las máquinas aprenden y generan algoritmos inteligentes, pero algunas décadas atrás, el conocimiento se ganaba, se conquistaba. Había que hacer búsquedas complejas en el *index medicus* y si había suerte, la revista podía estar disponible en la biblioteca.² La transmisión vertical del conocimiento de los compañeros o residentes de generaciones superiores, también se ganaba. Había que demostrar interés, dedicación, perseverancia, para que nos permitieran explorar a algún paciente o realizar algún procedimiento médico. Suele decirse que la formación actual no debe ser comparada con la previa debido a que el mundo actual es diferente del que nos tocó; creo que esa aseveración es parcialmente cierta; no obstante, hay elementos constitutivos que prevalecen a pesar de las modificaciones generacionales.

El fin no justifica los medios; eso es una verdad de antes y de ahora, pero creo que la formación del médico, en especial del residente, no se ha entendido. Ahora hay cada vez más teorías de la educación y cualquier forma de presión hacia el alumno es censurada. Lo que no se ha entendido es que al residente no se le forma o educa; al residente se le selecciona. O, mejor dicho, se le hacen vivir circunstancias en las que se autoselecciona; circunstancias en las que el alumno se cuestiona si tiene el talento y la fortaleza para ser médico o especialista. El entrenamiento de un médico es como el de un soldado o de un bombero; si no se les aparta de su área de confort, no hay formación. Si no hay

exigencia y disciplina, no hay formación. El médico, el residente, debe formarse lo más alejado posible de su área cómoda, controlada. No confundir formación con conocimiento. El marinero puede conocer a la perfección el funcionamiento de su barco, la dirección de viento y la ruta de navegación; pero si no ha vivido una tempestad, de nada sirve. Ningún pasajero se sentiría seguro con un capitán que carezca de experiencia en una tormenta; ¿qué mejor ejemplo de tormenta que la pandemia de COVID-19? No sabíamos de lo que éramos capaces hasta que la pandemia nos puso a prueba. Ahora estamos mejor preparados para nuevas tormentas.

Del bombero, del soldado, del médico, depende la vida de muchas personas y en muchas ocasiones, su trabajo tendrá que llevarse a cabo en circunstancias de crisis, de urgencia, de cansancio extremo, de adversidad. El período de entrenamiento del residente debe estar lleno de obstáculos de diferente índole, obstáculos intelectuales, éticos, integrativos, adaptativos, etcétera, y sólo cuando su determinación lo lleve a superarlos, será digno de ser llamado médico. Quizá sea una postura arrogante, pero no se debe menospreciar la formación del médico o del especialista. Se requieren médicos líderes que tengan fortaleza de acción, pensamiento y decisión. Médicos que lleven a cabo un análisis de consecuencias rápido, eficiente, correcto, con la menor probabilidad de error. Una mente sobreprotegida es débil y se queja de todo, todo le parece negativo y se victimiza. Por el contrario, una mente fuerte acepta, analiza y resuelve. El médico debe ser, por definición, resiliente. Dicha característica dignifica nuestro quehacer.

La imagen social del médico se ha deteriorado, cada vez menos respeto existe hacia el médico y se nos quiere ver como si fuéramos otra profesión... no; no somos otra profesión. Quien vea a la medicina desde la miope visión de una profesión, está subestimando el alcance del significado del ser médico. La medicina es una filosofía de vida.

El mejor motor para el desarrollo es la adversidad. La adversidad genera frustración y el médico debe aprender a tolerarla, manejarla y sublimarla. Un médico con

poca tolerancia a la frustración no debe disecar un hilio pulmonar o realizar una tromboendarterectomía pulmonar. Un médico que no tenga determinación y fortaleza en su pensamiento y en sus decisiones no debe incidir en la vida de un paciente.

Ahora es común que no haya tolerancia a la frustración y se abandonen tareas difíciles, ahora prevalece, más que nunca, la ley del mínimo esfuerzo. Ahora se quiere éxito y dinero de manera inmediata, sin esfuerzo, sin entender que la medicina y la vida son un proceso lento y azaroso. Queremos que las redes sociales nos den el éxito que merecemos y que sea rápido. Se ha confundido lo que es tener una formación menos restrictiva con una formación sin límites.

Así son las cosas ahora, la estrategia en la formación del médico no puede ser la misma que la de otros profesionales por el simple hecho de que el médico lidia con lo más valioso que tenemos que es la salud.

Aunque el trabajo de otros profesionales también se relaciona a la vida; el quehacer del médico es especial –sino superior– por tratar de ayudar al sujeto que sufre. El error de un ingeniero, por ejemplo, puede costar la vida de muchas personas si se derrumba un edificio; cierto, pero el ingeniero trabaja con ecuaciones, materiales, cálculos, proyecciones todas ellas «modeladas», meditadas, incluso simuladas una y otra vez. La medicina no es así.

Creo que, si no volvemos al camino de la disciplina y la exigencia intelectual, los médicos en formación tendrán progresivamente menos límites. La consecuencia será intolerancia, libertinaje, pensamiento débil, falta de reconocimiento de autoridad, ausencia de líderes, inmediatez, victimización. Esas son características que no suman en el complejo proceso de restaurar la salud individual o colectiva. Pongamos pues los límites que necesitamos en la formación médica; estoy seguro de que con disciplina, exigencia intelectual

y pasión volveremos a hacer a la medicina grande otra vez.

REFERENCIAS

1. Short SS, Lin AC, Merianos DJ, Burke RV, Upperman JS. Smartphones, trainees, and mobile education: implications for graduate medical education. *J Grad Med Educ.* 2014;6(2):199-202. Available in: <https://doi.org/10.4300/jgme-d-13-00238.1>
2. Douglas A, Capdeville M. From index medicus to the palm of our hands—what’s “App-ening” in graduate medical education. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(8):2133-2135. Available in: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.02.055>

Correspondencia:

Dr. Luis Torre-Bouscoulet

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

Correo electrónico: luiistorreb@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**