



# NCT

**Neumología y Cirugía de Tórax**

Fundada en 1939

## **TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN**



### **ARTÍCULOS ORIGINALES**

- Caracterización de lesiones endobronquiales malignas
- Resección traqueal y anastomosis, puntos continuos versus separados: una experiencia de 15 años

### **ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados
- Tuberculosis y vacuna BCG: papel de las células NK en la respuesta inmune

### **PROCEDIMIENTOS Y RECOMENDACIONES**

- Pletismografía corporal: actualización en las recomendaciones y procedimiento





# 83 CONGRESO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Palacio Mundo Imperial  
11 AL 15 DE MARZO 2025 ACAPULCO, GRO. MÉXICO



EN HONOR AL DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS

WWW.CONGRESONEUMOLOGIA2025.MX



## 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:

**a.** 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 SMNyCT.

**b.** 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 requeridos cada uno de los bloques especificados acorde con la selección de presentación (oral, póster, casos).

**6.** Los resúmenes deberán ajustarse a las siguientes características:

**a.** Estar escritos en español y con uso de mayúsculas sólo cuando sea apropiado.

**b.** Tener un máximo de 300 palabras, sin contar título, autores e instituciones.

**c.** 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, FEV<sub>1</sub>, FVC, FeNO, etc.

**d.** 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.

**e.** 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 recibieron, 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), quién 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 SMNyCT, 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*

#### Medicina crítica:

Carmen Margarita Hernández Cárdenas  
*Dirección General, 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  
*Dirección 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  
*Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Paramédicos, 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*

Saraí 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: neumolcirtox@gmail.com

**En internet indizada y compilada en:**

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

**Imagen de portada:** Imagen realizada con inteligencia artificial con Adobe Firefly.

**NCT 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. 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. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reierte a sus autores.

**NCT Neumología y Cirugía de Tórax**, Vol. 83, Núm. 2, Abril-Junio - 2024. Es una publicación trimestral editada por la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, A.C., calle Montecito No. 38 - interior: piso 32 oficina 26, colonia Nápoles, alcaldía Benito Juárez, C.P. 03810, Ciudad de México, México. Tel. 55-8589-8532. <http://www.medigraphic.com/neumologia>, martin@medigraphic.com Editor responsable: Dr. Juan Carlos Vázquez García. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo: especie difusión vía red de cómputo N° 04-2022-111709231200-203, e-ISSN 2594-1526, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Arte, diseño y formación por Graphimedic, S.A. de C.V., emyc@medigraphic.com calle Coquimbo 936, colonia Lindavista Norte, alcaldía Gustavo A. Madero, C.P. 07300, Ciudad de México, México, teléfonos: 55-8589-8527 al 31. Responsable de la última actualización de este número para su formato electrónico, Departamento de Internet, Graphimedic, S.A. de C.V., Ing. Luis Rosales Jiménez, fecha de última modificación, 21 de febrero de 2025.

**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](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](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](https://www.scilit.net/wcg/container_group/48539)

CROSSREF  
[https://search.crossref.org/?q=0028-3746&from\\_ui=yes](https://search.crossref.org/?q=0028-3746&from_ui=yes)

### EDITORIAL

<b>Tratamiento del tabaquismo durante la hospitalización. Una oportunidad que no debe ser desaprovechada</b> .....	<b>121</b>
Gustavo E. Zabert	

### ARTÍCULOS ORIGINALES

<b>Caracterización de lesiones endobronquiales malignas</b> .....	<b>123</b>
Saul Javier Rabadan-Armenta, María Elena García-Torres, Mario Abel Hernández-Hernández	
<b>Resección traqueal y anastomosis, puntos continuos versus separados: una experiencia de 15 años</b> .....	<b>129</b>
Camilo Levi Acuña-Pinzón, Monserrat Martínez-Zamorano, Alan Felipe Acuña-Pinzón, Jefferson Fabián Condoy-Nieves, Salvador Narváez-Fernández	

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

<b>Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados</b> .....	<b>134</b>
Alan Bedolla-Tinoco, Yari G. Ortiz-González, Luis E. García-Peña, Ileri Thirión-Romero, Robinson Robles-Hernández, Andrea Hernández-Pérez, Leonor García-Gómez, Jennifer Osio-Echanove, Rogelio Pérez-Padilla	
<b>Tuberculosis y vacuna BCG: papel de las células NK en la respuesta inmune</b> .....	<b>143</b>
Edwin Uriel Rojas-Valles, Roberto Carlos Antonio-Pablo, María Teresa Herrera-Barrios	

### PROCEDIMIENTOS Y RECOMENDACIONES

<b>Pletismografía corporal: actualización en las recomendaciones y procedimiento</b> .....	<b>153</b>
Irlanda Alvarado-Amador, Gustavo I. Centeno-Saenz, Mónica Silva-Cerón, Diana Riego-Ramírez, Atzimba Castillo-Ayala, Laura Gochicoa-Rangel, Luis Torre-Bouscoulet, Selene Guerrero-Zúñiga, Ileri Thirión-Romero	

### CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS

<b>Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia: un trastorno poco reconocido. Reporte de un caso</b> .....	<b>166</b>
Aketzalli Piedragil-Segura, Juana Hernández-Ruiz	
<b>Coccidioidomycosis diseminada con presentación atípica en paciente inmunocompetente en Chiapas: caso clínico</b> .....	<b>171</b>
Emmanuel Gabriel Jiménez-Villanueva, Carlos Jared Martínez-Pérez, Luis Alberto Santiago-Martínez, Pedro Santiago Escobar-Díaz	

### CARTA AL EDITOR

<b>Endogamia y medicina</b> .....	<b>175</b>
Luis Torre-Bouscoulet	

## EDITORIAL

- Treatment of smoking during hospitalization. An opportunity not to be missed..... 121**  
Gustavo E. Zabert

## ORIGINAL RESEARCH

- Characterization of malignant endobronchial lesions ..... 123**  
Saul Javier Rabadan-Armenta, María Elena García-Torres,  
Mario Abel Hernández-Hernández
- Tracheal resection and anastomosis, continuous versus separated stitches: an experience of 15 years ..... 129**  
Camilo Levi Acuña-Pinzón, Monserrat Martínez-Zamorano, Alan Felipe Acuña-Pinzón,  
Jefferson Fabián Condoy-Nieves, Salvador Narváez-Fernández

## REVIEW

- A therapeutic approach proposal for smoking cessation during hospitalization ..... 134**  
Alan Bedolla-Tinoco, Yari G. Ortiz-González, Luis E. García-Peña,  
Ileri Thirión-Romero, Robinson Robles-Hernández, Andrea Hernández-Pérez,  
Leonor García-Gómez, Jennifer Osio-Echanove, Rogelio Pérez-Padilla
- Tuberculosis and BCG vaccine: role of NK cells in the immune response ..... 143**  
Edwin Uriel Rojas-Valles, Roberto Carlos Antonio-Pablo, María Teresa Herrera-Barrios

## PROCEDURES AND RECOMMENDATIONS

- Whole body plethysmography: updates in recommendations and procedure ..... 153**  
Irlanda Alvarado-Amador, Gustavo I. Centeno-Saenz, Mónica Silva-Cerón,  
Diana Riego-Ramírez, Atzimba Castillo-Ayala, Laura Gochicoa-Rangel,  
Luis Torre-Bouscoulet, Selene Guerrero-Zúñiga, Ileri Thirión-Romero.

## CLINICAL CASES OF INTEREST

- Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy: an underrecognized disorder. Case report ..... 166**  
Aketzalli Piedragil-Segura, Juana Hernández-Ruiz
- Disseminated coccidioidomycosis with atypical presentation in an immunocompetent patient in Chiapas: clinical case ..... 171**  
Emmanuel Gabriel Jiménez-Villanueva, Carlos Jared Martínez-Pérez,  
Luis Alberto Santiago-Martínez, Pedro Santiago Escobar-Díaz

## LETTER TO THE EDITOR

- Endogamy and medicine ..... 175**  
Luis Torre-Bouscoulet



# Tratamiento del tabaquismo durante la hospitalización. Una oportunidad que no debe ser desaprovechada

## Treatment of smoking during hospitalization. An opportunity not to be missed

Gustavo E. Zabert\*

\*Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue. Neuquén, Argentina.

En el presente número de *Neumología y Cirugía de Tórax*, los autores Bedolla-Tinoco, *et al*, publican una exhaustiva revisión sobre las intervenciones a implementar en pacientes fumadores durante una hospitalización.<sup>1</sup> La estrategia de ofrecer una intervención para la cesación de fumar en el momento de la internación se presenta como altamente oportuna por diversas razones. Entre las principales, se destaca que el paciente estará en un estado de vulnerabilidad, lo que aumenta su motivación para abandonar el consumo, además de ofrecer una oportunidad única para modificar el paradigma asistencial vigente.

Los pacientes, sometidos a una abstinencia forzosa debido a la enfermedad que lo lleva a la hospitalización, y en el entorno hospitalario libre de humo, estarán más receptivos a implementar medidas que apunten a mejorar su salud a corto plazo y que lo ayuden a superar los síntomas de abstinencia al tabaco. Desde la perspectiva de los sistemas sanitarios, es urgente transformar el modelo asistencial exclusivamente reparador, para dar paso a acciones clave en prevención secundaria y terciaria. El tabaquismo constituye un escenario ideal y de gran impacto.

Los primeros estudios sobre este enfoque se realizaron en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica internados por un evento agudo en el Instituto del Corazón de Ottawa. A todos los pacientes ingresados se les brindó

una intervención sistemática desde su ingreso, independientemente de su grado de motivación. La intervención consistió en un interrogatorio sobre el consumo de tabaco, brindando a los fumadores activos un consejo breve, terapia de reemplazo nicotínico con parches y seguimiento mediante consejos telefónicos tras el alta. La gran mayoría aceptó la intervención (91%) y la tasa de abstinencia reportada fue del 44% a los seis meses.<sup>2</sup> Este «modelo Ottawa» de Pipe A *et al*. se extendió rápidamente como estándar de atención en todas las instituciones de esta provincia canadiense.<sup>3</sup> En 2014, Rigotti *et al*. publicaron una experiencia similar en el Massachusetts General Hospital.<sup>4</sup>

Actualmente, las recomendaciones de calidad de los hospitales de EEUU (NHQM) han adoptado las recomendaciones de la *Joint Commission* y *Medicare*, promoviendo la implementación de las evidencias en la práctica clínica en tabaquismo. Éstas exigen que se documente de manera sistemática el consumo de tabaco al momento del ingreso y que se ofrezca asesoramiento y medicación para dejar de fumar durante la hospitalización y al momento del alta.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado un efecto significativo y consistente de las intervenciones durante la hospitalización para lograr la abstinencia a mediano plazo.<sup>5</sup> Sin embargo, no se han medido desenlaces de impacto en la salud en términos de

### Correspondencia:

**Gustavo E. Zabert**

Profesor de la Cátedra de Medicina y Cirugía de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue. Neuquén, Argentina.

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

**Citar como:** Zabert GE. Tratamiento del tabaquismo durante la hospitalización. Una oportunidad que no debe ser desaprovechada. *Neumol Cir Torax*. 2024; 83 (2):121-122. <https://dx.doi.org/10.35366/119280>

Artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



morbilidad y mortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaco, que son el objetivo final de las intervenciones para la cesación del tabaquismo. Con base en las evidencias disponibles, Jiménez Ruiz *et al.* publicaron una normativa sobre el tratamiento del tabaquismo en pacientes hospitalizados.<sup>6</sup>

En Latinoamérica, existen reportes que evidencian la escasa intervención en pacientes con patologías respiratorias relacionadas con el tabaco, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón.<sup>7</sup> Entre las barreras para implementar esta intervención de manera sistemática en los hospitales, se describen factores vinculados a los sistemas de salud, tales como la falta de recursos adecuados para registrar el consumo de tabaco en todos los pacientes hospitalizados, la escasa capacitación de los médicos en técnicas de consejo para la cesación, la limitada disponibilidad de medicamentos efectivos para la cesación en las farmacias hospitalarias y la ausencia de protocolos asistenciales. También se incluyen factores relacionados con los pacientes (negación del consumo en el momento de la internación, rechazo a la intervención o al tratamiento farmacológico, preferencias personales sobre el uso de nicotina, entre otros) y con sus allegados (escepticismo sobre la efectividad de la intervención, entorno de consumo influenciado por aspectos sociales o culturales, etcétera).<sup>8</sup>

Por último, Torres Esteche *et al.* presentaron la experiencia del Hospital Maciel de Montevideo, demostrando la factibilidad de implementar y el impacto de un programa similar al modelo Ottawa en Uruguay.<sup>9</sup>

Bedolla-Tinoco *et al.* proponen un algoritmo de manejo y recomendaciones basadas con la evidencia actualizada adaptadas a la realidad de México con la expectativa de constituirse en un recurso para ser implementado en toda instancia de internación. Su iniciativa es muy oportuna y digna de atención por las autoridades sanitarias como un estándar de calidad asistencial.<sup>1</sup>

## REFERENCIAS

1. Bedolla-Tinoco A, Ortiz-González YG, García-Peña LE, Thirion-Romero I, Robles-Hernández R, Hernández-Pérez A, *et al.* Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados. *Neumol Cir Torax.* 2024;83(2):134-142.
2. Reid RD, Pipe AL, Quinlan B. Promoting smoking cessation during hospitalization for coronary artery disease. *Can J Cardiol.* 2006;22(9):775-780. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(06\)70294-x](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(06)70294-x)
3. Dawood N, Vaccarino V, Reid KJ, Spertus JA, Hamid N, Parashar S, *et al.* Predictors of smoking cessation after a myocardial infarction: the role of institutional smoking cessation programs in improving success. *Arch Intern Med.* 2008;168(18):1961-1967. Available in: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.18.1961>
4. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, Japuntich S, Chang Y, Park ER, *et al.* Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(7):719-728. Available in: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9237>
5. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(18):1950-1960. Available in: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.18.1950>
6. Jiménez Ruiz CA, de Granda Orive JI, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, de Higes Martínez E, Pascual Lledó JF, *et al.* Normativa sobre tratamiento del tabaquismo en pacientes hospitalizados. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):387-394. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.11.004>
7. Auteri SJ, Zabert I, Itcovici N, Grupo Interneum, Schottlender JG, Zabert GE. Frecuencia y caracterización de tabaquismo en pacientes internados con patología respiratoria: estudio multicéntrico en hospitales de Buenos Aires. *Rev Am Med Resp.* 2012;12(1):3-9.
8. Jorgensen CU, Lokke A, Hjorth P, Pisinger C, Farver-Vestergaard I. Barriers to implementation of smoking cessation support among healthcare professionals in the secondary healthcare sector: a qualitative and quantitative evaluation. *Tob Prev Cessat.* 2024;10. Available in: <https://doi.org/10.18332/tpc/183775>
9. Torres Esteche V, Díaz M, Monteghirfo R, Silveira L, Pazos G, García D. Smoking cessation program in hospitalized patients: evaluation and quit success rate of a new program in Uruguay. *ERJ.* 2017;50(Suppl 61):PA1284. Available in: <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA1284>





# Caracterización de lesiones endobronquiales malignas

## Characterization of malignant endobronchial lesions

Saul Javier Rabadan-Armenta,\* María Elena García-Torres,\* Mario Abel Hernández-Hernández\*

\*Hospital General de México, Ciudad de México, México.

**RESUMEN. Introducción:** la broncoscopia es una técnica invaluable para visualizar las vías respiratorias superiores e inferiores y es utilizada con fines diagnósticos y terapéuticos. Ayuda a diagnosticar procesos inflamatorios, infecciosos, tumorales y hemorrágicos. Las lesiones endobronquiales, especialmente las neoplásicas, son hallazgos significativos detectados durante la broncoscopia que a menudo requieren evaluación histopatológica para un diagnóstico definitivo. **Objetivos:** caracterizar las lesiones endobronquiales sospechosas de malignidad y correlacionarlas con los hallazgos histopatológicos. **Material y métodos:** se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con sospecha de metástasis pulmonar o cáncer de pulmón sometidos a broncoscopia en el Hospital General de México de 2018 a 2023. Se revisaron datos demográficos, imágenes broncoscópicas y resultados de patología. **Resultados:** se incluyeron 122 pacientes (52 mujeres, 70 hombres; edad media 62 años). Los hallazgos radiográficos indicaron opacidades parenquimatosas, agrandamiento hilar, atelectasia y derrame pleural. La broncoscopia reveló tumores endobronquiales, infiltración mucosa, compresión extrínseca y mucosa normal. El análisis histopatológico confirmó diversas neoplasias, siendo el carcinoma escamocelular y el adenocarcinoma los más comunes. **Conclusiones:** las lesiones endobronquiales, incluidos los tumores y la infiltración mucosa, con frecuencia se diagnostican tardíamente, lo que subraya la importancia de la broncoscopia en la detección temprana y la confirmación histopatológica. El adenocarcinoma predomina entre las neoplasias identificadas, lo que destaca el papel de la broncoscopia en proporcionar diagnósticos precisos sin necesidad de procedimientos quirúrgicos invasivos, mejorando así el manejo del paciente y la calidad de vida.

**Palabras clave:** broncoscopia, carcinoma de células escamosas de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, tumor endobronquial, hallazgos broncoscópicos.

**ABSTRACT. Introduction:** bronchoscopy is an invaluable technique for visualizing the upper and lower airways, used for diagnostic and therapeutic purposes. It helps diagnose inflammatory, infectious, tumoral, and hemorrhagic processes. Endobronchial lesions, especially neoplastic ones, are significant findings detected during bronchoscopy, often requiring histopathological evaluation for definitive diagnosis. **Objectives:** the main objective of this study was to characterize suspicious endobronchial lesions for malignancy and correlate them with histopathological findings. **Material and methods:** a retrospective analysis was conducted on patients with suspected lung metastasis or lung cancer undergoing bronchoscopy at the General Hospital of Mexico from 2018 to 2023. Demographic data, bronchoscopic images, and pathology results were reviewed. **Results:** a total of 122 patients were included (52 women, 70 men; mean age 62 years). Radiographic findings indicated parenchymal opacities, hilar enlargement, atelectasis, and pleural effusion. Bronchoscopy revealed endobronchial tumors, mucosal infiltration, extrinsic compression, and normal mucosa. Histopathological analysis confirmed various neoplasms, with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma being the most common. **Conclusions:** endobronchial lesions, including tumors and mucosal infiltration, are often diagnosed late, highlighting the importance of bronchoscopy in early detection and histopathological confirmation. Adenocarcinoma predominates among identified neoplasms, underscoring the role of bronchoscopy in providing accurate diagnoses without the need for invasive surgical procedures, thus improving patient management and quality of life.

**Keywords:** bronchoscopy, squamous cell carcinoma of the lung, lung adenocarcinoma, endobronchial tumor, bronchoscopic findings.

### Correspondencia:

Dr. Saúl Javier Rabadan-Armenta

Servicio de Neumología, Hospital General de México, Ciudad de México.

**Correo electrónico:** sauljavier95@gmail.com

Recibido: 04-V-2024; aceptado: 27-XI-2024.

**Citar como:** Rabadan-Armenta SJ, García-Torres ME, Hernández-Hernández MA. Caracterización de lesiones endobronquiales malignas. Neumol Cir Torax. 2024; 83 (2):123-128. <https://dx.doi.org/10.35366/119281>

Artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## INTRODUCCIÓN

La broncoscopia es una técnica de visualización de las vías aéreas superiores e inferiores que se utiliza con fines diagnósticos o terapéuticos. Esta técnica es útil para diagnosticar procesos inflamatorios, infecciosos, tumorales y hemorrágicos.<sup>1</sup>

Las lesiones neoplásicas más comunes en los bronquios son secundarias al carcinoma broncogénico, representando sólo 1% de los tumores extratorácicos.<sup>2</sup> La incidencia varía según la literatura y depende del estado evolutivo de la enfermedad primaria, del grupo de pacientes estudiado y del programa de seguimiento.<sup>3</sup> La prevalencia reportada de metástasis endobronquiales visibles en los bronquios principales o lobares es del 2%.<sup>4</sup>

Para el estudio clínico de estos pacientes, comúnmente se inician métodos diagnósticos mínimamente invasivos como la radiografía de tórax y la tomografía computarizada (TAC) de tórax. Estos métodos pueden proporcionar datos indirectos o sugestivos de compromiso de la vía aérea. La broncoscopia es el estudio de elección para la identificación y evaluación de lesiones en la vía aérea central. Según los hallazgos radiológicos se determina qué pacientes son candidatos a fibrobroncoscopia para la toma de muestras de tejido y su posterior análisis histopatológico.

La broncoscopia flexible es un procedimiento invasivo que permite la visualización directa de la vía aérea y la obtención de muestras mediante lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o biopsia. En el Hospital General de México, Ciudad de México, la broncoscopia flexible juega un papel crucial en el diagnóstico de tumores con sospecha de malignidad en la vía aérea.

El objetivo principal de este estudio es la caracterización de las lesiones endobronquiales sospechosas de malignidad y su correlación con los hallazgos histopatológicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de los casos de pacientes con sospecha de lesión maligna pulmonar o de cáncer pulmonar, llevados al área de Broncoscopia del Hospital General de México de 2018 a 2023. Se revisaron datos demográficos, estudios de imagen, imágenes broncoscópicas y resultados de patología.

La sospecha diagnóstica de cáncer pulmonar y metástasis pulmonar se estableció con base en la anamnesis, la evaluación clínica y los hallazgos en radiografía de tórax y tomografía. Como método de obtención de la muestra, se utilizó la broncoscopia flexible de primera instancia, así como la biopsia quirúrgica en los pacientes en quienes no se obtuvo diagnóstico mediante la biopsia tomada por broncoscopio flexible y/o no se evidenció una lesión para realizar la toma de muestra por broncoscopia.

El diagnóstico histológico se confirmó por biopsia de la lesión identificada, además de cepillado y lavado broncoalveolar. Se definió como metástasis endobronquial a las lesiones únicas o múltiples visibles a través de broncoscopia, con compromiso de tráquea, bronquios centrales o segmentarios, y con histología igual a la malignidad extratorácica primaria.

Se correlacionaron los principales hallazgos broncoscópicos y el número de bronquios afectados con la lesión maligna confirmada por histopatología y el número de metástasis del paciente. Se consideraron como hallazgos sospechosos de malignidad la presencia de infiltración de mucosa, tumor endobronquial, hipervascularización, mucosa edematosa irregular e hipervascularizada. También se evaluaron otras variables como la compresión extrínseca.

**Análisis estadístico:** se realizó utilizando Microsoft Excel y el IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versión 20.0.

**Características del equipo y procedimientos utilizados:** se utilizó el videobroncoscopio EB-1970K Pentax, alberga un canal de trabajo de 2.8 mm. Se emplearon pinzas broncoscopia Cook tipo cocodrilo y un cepillo protegido para citología posterior a biopsia. En total, se realizaron de 3 a 5 biopsias durante las broncoscopias que se llevaron a cabo con iluminación de luz de banda estrecha (LBE), o NBI (*Narrow Band Imaging*).

## RESULTADOS

### Características demográficas

Se incluyeron 122 pacientes formados por 52 mujeres (42.6%) y 70 hombres (57.4%), la edad media de edad fue 62 años con valores que oscilaron entre 46 y 82 años.

### Estudio de imagen

La radiografía de tórax fue el método de diagnóstico por imagen utilizado inicialmente, las características radiológicas encontradas fueron opacidad parenquimatosa única en 43 (35.2%) pacientes; opacidad parenquimatosa múltiple en 21 (17.2%); cavidad pulmonar en nueve (7.4%); agrandamiento de hilio pulmonar en 17 (13.9%); atelectasia en 12 (9.8%); derrame pleural unilateral en seis (4.9%); derrame pleural bilateral en cinco (4.1%); no se identificaron alteraciones en la radiografía de tórax en nueve (7.4%) casos.

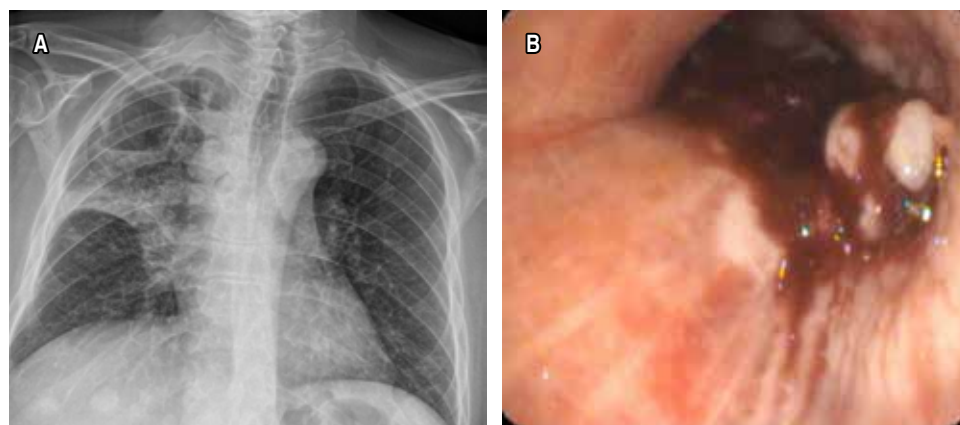
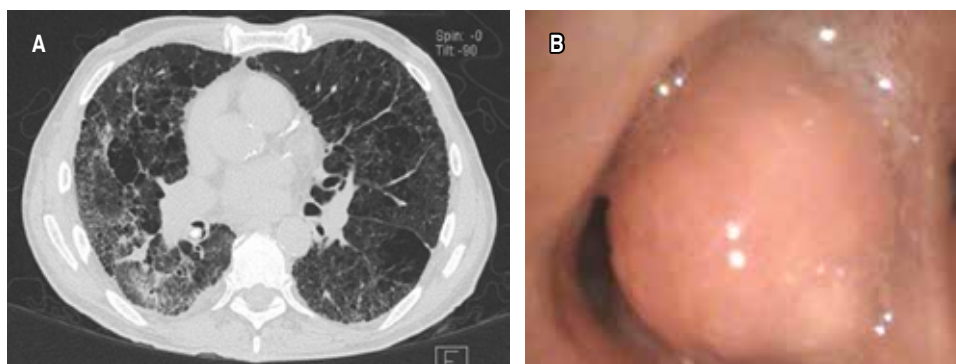
Se realizó tomografía de tórax con contraste a 48 pacientes antes del estudio con los siguientes hallazgos: 32 (66.7%) pacientes con lesión tumoral; seis (12.5%) pacientes neumonía obstructiva; 18 (37.5%) con atelectasia; los tumores parenquimatosos se localizaron en el pulmón derecho en 28 (58.3%) pacientes y pulmón izquierdo 20 en

**Tabla 1:** Hallazgos broncoscópicos y correlación con métodos diagnósticos (N = 122).

Aspecto broncoscópico	Biopsia n (%)	Cepillado n (%)	Lavado bronquioloalveolar n (%)
Tumor endobronquial (n = 64)	63 (98.4)	5 (7.8)	1 (1.6)
Lesiones infiltrantes de la mucosa con aumento de vascularización (n = 21)	17 (81)	1 (4.8)	0 (0)
Compresión extrínseca de la pared bronquial (n = 15)	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)

**Figura 1:**

Tumor endobronquial. **A)** Paciente de 75 años de edad con tomografía de tórax donde se evidencia lesión intrabronquial. **B)** Broncoscopia con tumor endobronquial de aspecto polipoide en lóbulo inferior derecho; toma de biopsia con resultado de adenocarcinoma pulmonar.

**Figura 2:**

Tumor endobronquial aperlado. **A)** Paciente de 51 años de edad con radiografía de tórax en la que se evidencia cavidad apical derecha. **B)** Broncoscopia con tumor sangrante; toma de biopsia con resultado de células claras renales.

(41.7%). Se encontró linfadenopatía hiliar y pre bronquial en 33 enfermos (68.8%), tres con derrame pleural (6.3%).

### Estudio broncoscópico

Se realizó broncoscopia a los 122 pacientes debido a hallazgos encontrados en radiografía y/o tomografía computarizada de tórax. De éstos, 100 pacientes se sometieron a toma de biopsia, cepillado y lavado broncoalveolar para estudio citológico.

Los aspectos broncoscópicos de las lesiones observadas fueron los siguientes (Tabla 1):

Tumor endobronquial se identificaron 64, la localización más frecuente fue en el árbol bronquial derecho, con 39

(60.9%) pacientes. De éstos, 19 (29.6%) se encontraron entre los segmentos 6 a 10 derecho, 12 (18.7%) en el lóbulo medio y ocho (12.5%) en los segmentos 1 a 3. En el árbol bronquial izquierdo, se observaron 25 casos (39%). De éstos, seis (9.3%) se encontraron entre los segmentos 6 a 10 izquierdo, 10 (15.6%) en la llingula y nueve (14%) en los segmentos 1 a 3 (Figuras 1 y 2).

Lesiones infiltrantes de la mucosa con aumento de vascularización se observaron en 21 pacientes.

Compresión extrínseca de la pared bronquial se identificó en 15 enfermos.

Aspecto broncoscópicamente normal de la mucosa del árbol bronquial se encontró en 14 sujetos.

Mucosa pálida y atrófica se registró en 34 pacientes.

Mucosa eritematosa y edematosa se identificó en 22 casos.

Secreciones bronquiales abundantes se reportaron en 15 enfermos, mientras que las moderadas se observaron en 22.

Se encontraron combinaciones de estas lesiones especialmente en las características de la mucosa.

Se tomaron biopsias, así como cepillado y lavado citológico de las siguientes lesiones:

De los 64 tumores endobronquiales se realizaron biopsias, así como cepillado y lavado bronquioloalveolar.

El resultado histopatológico de la biopsia fue positivo en el 98.4% de los casos (63 pacientes), el cepillado arrojó un diagnóstico en el 7.8% (cinco pacientes) y el lavado bronquioloalveolar sólo reportó células compatibles con malignidad en el 1.6% (un paciente) (Tabla 2).

En cuanto a las lesiones infiltrantes de la mucosa con aumento de vascularización, se observaron en 21 pacientes y se tomaron biopsias, así como cepillado y lavado bronquioloalveolar.

El análisis histopatológico de la biopsia fue positivo en 81% (17 pacientes), el cepillado fue diagnóstico en 4.8% (un caso) y el lavado bronquioloalveolar no informó células compatibles con malignidad en ningún paciente.

Por último, en cuanto a la compresión extrínseca de la pared bronquial, se identificó en 15 pacientes y se tomaron biopsias, así como cepillado y lavado bronquioloalveolar.

La biopsia dio resultado positivo en el 13.3% (dos pacientes), el cepillado no fue diagnóstico en ningún paciente y el lavado bronquioloalveolar no informó células compatibles con malignidad en ningún paciente.

## Histopatología

Los resultados obtenidos de las muestras tomadas por broncoscopia fueron los siguientes:

De las 63 muestras de tumores endobronquiales, 24 (38.1%) correspondieron a carcinoma de células escamosas, 19 (30.2%) a adenocarcinoma, ocho (12.7%) a cáncer pulmonar de células pequeñas, cinco (7.9%) a carcinoma ductal infiltrante, cuatro (6.3%) a tumor germinal y tres (4.8%) a carcinoma renal de células claras.

En cuanto a las lesiones infiltrantes de la mucosa con aumento de vascularización, de los 17 pacientes, 13 (76.5%) corresponden a adenocarcinoma y seis (35.3%) a carcinoma de células escamosas. Dos pacientes con compresión extrínseca presentaron adenocarcinoma pulmonar.

En total, mediante histopatología de las muestras tomadas por broncoscopia, se diagnosticaron 30 (23.8%) caso con carcinoma de células escamosas, 34 (27.0%) con adenocarcinoma pulmonar, ocho (6.3%) con cáncer pulmonar de células pequeñas, cinco (4.0%) con carcinoma ductal infiltrante, cuatro (3.2%) con tumor germinal y tres (2.4%) con carcinoma renal de células claras.

## DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con altas tasas de mortalidad debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas. Al igual que otras neoplasias malignas, el cáncer de pulmón puede presentar metástasis endobronquial, complicando aún más su diagnóstico y

**Tabla 2:** Hallazgos en radiografía de tórax y tomografía computarizada.

Hallazgo radiológico	Radiografía de tórax N = 122 n (%)	Tomografía de tórax N = 48 n (%)
Opacidad parenquimatosa única	43 (35.2)	—
Opacidad parenquimatosa múltiple	21 (17.2)	—
Cavidad pulmonar	9 (7.4)	—
Agrandamiento de hilio pulmonar	17 (13.9)	—
Atelectasia	12 (9.8)	18 (37.5)
Derrame pleural unilateral	6 (4.9)	3 (6.3)
Derrame pleural bilateral	5 (4.1)	—
Sin alteraciones	9 (7.4)	—
Lesión tumoral	—	32 (66.7)
Neumonía obstructiva	—	6 (12.5)
Linfadenopatía hiliar y prebronquial	—	33 (68.8)



tratamiento. En este contexto, las radiografías de tórax y las tomografías computarizadas son herramientas clave para la identificación inicial de las lesiones pulmonares. En nuestro estudio, las radiografías de tórax revelaron características patológicas en la mayoría de los pacientes, con alteraciones como opacidades parenquimatosas, agrandamiento hiliar y derrame pleural, lo que coincidió con lo reportado en la literatura, donde la radiografía sigue siendo útil en la detección inicial de patologías neoplásicas.<sup>5</sup>

La tomografía computarizada con contraste también fue crucial en la evaluación de lesiones pulmonares sospechosas, proporcionando detalles anatómicos más precisos. En 66.7% de los pacientes se identificaron lesiones tumorales y en 68.8% se observaron linfadenopatíasiliares y prebronquiales, lo que destaca la importancia de esta técnica en la evaluación previa a procedimientos más invasivos como la broncoscopia.<sup>5</sup>

En cuanto a las neoplasias endobronquiales, a pesar de su rareza, representan un reto diagnóstico y terapéutico considerable. En nuestro estudio se documentaron diferentes subtipos histológicos, con predominancia del carcinoma de células escamosas (38.1%) y el adenocarcinoma (30.2%). Estos hallazgos difieren de lo reportado en la literatura, donde los tumores carcinoides y el carcinoma mucoepidermoide suelen ser los más comunes.<sup>1,2</sup> Además, identificamos tumores secundarios raros, como el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma renal de células claras, lo que resalta la complejidad de las metástasis endobronquiales, cuya prevalencia es baja pero clínicamente significativa.<sup>3,4</sup>

Es relevante mencionar que las metástasis endobronquiales suelen ser un signo tardío de la enfermedad, lo que coincide con lo encontrado en este estudio, ya que la broncoscopia permitió el diagnóstico del tumor primario en todos los casos, pero ya en una fase avanzada. Este hallazgo subraya la necesidad de herramientas más eficaces para la detección temprana de estas lesiones.<sup>6</sup>

En cuanto a las herramientas diagnósticas disponibles hoy en día, es imprescindible destacar la importancia de las tecnologías avanzadas en broncoscopia, como el *Narrow Band Imaging* (NBI), la autofluorescencia bronquial (BAF) y la broncoscopia de alta magnificación. Estas modalidades permiten una visualización detallada de las lesiones mucosas y vasculares, facilitando la detección de lesiones sospechosas de alto grado. El NBI, por ejemplo, utiliza luz azul y verde para resaltar la vascularización y estructura de la mucosa, mejorando la identificación de áreas de displasia y neoplasia en etapas tempranas.<sup>7,8</sup>

Asimismo, tecnologías más recientes, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la endomicroscopia con láser confocal (CLE), están emergiendo como herramientas prometedoras en la evaluación *real-time* de las lesiones endobronquiales. La OCT, que proporciona imágenes casi histológicas, ha demostrado ser útil para la caracterización

de tumores y la evaluación de la remodelación de las vías respiratorias,<sup>9</sup> mientras que la CLE permite obtener imágenes *in vivo* del microentorno tumoral con gran detalle, lo que podría mejorar el diagnóstico precoz de cánceres y la evaluación de la respuesta al tratamiento.<sup>10</sup>

En nuestro estudio, la broncoscopia con biopsia fue el método diagnóstico más efectivo, con un rendimiento positivo en el 98.4% de los casos, lo que concuerda con la literatura, donde la biopsia broncoscópica se considera el estándar de oro para la evaluación de lesiones intraluminales.<sup>11</sup> Sin embargo, es importante considerar la baja sensibilidad de otras técnicas, como el cepillado bronquial y el lavado bronquioloalveolar, lo que resalta la necesidad de una combinación de métodos diagnósticos para optimizar los resultados.<sup>12</sup>

En un estudio prospectivo reciente, el cepillado realizado antes de la biopsia con fórceps endobronquial aumentó significativamente el rendimiento diagnóstico en comparación con el cepillado después de la biopsia. El rendimiento diagnóstico global del cepillado para detectar malignidad en lesiones endobronquiales visibles es de alrededor de 60 a 90%.<sup>13</sup> El rendimiento diagnóstico de la biopsia endobronquial para tumores endobronquiales visibles es de al menos 70%.<sup>14</sup> El lavado bronquioloalveolar (LBA), utilizado habitualmente como complemento de otras modalidades de muestreo broncoscópico para el diagnóstico de neoplasias malignas, tiene un rendimiento diagnóstico inferior a 50% en la mayoría de los estudios, pero este porcentaje es superior a 80% en la carcinomatosis linfagítica.<sup>15</sup>

Finalmente, aunque no existen guías bien establecidas para el manejo de los tumores endobronquiales, el tratamiento debe ser individualizado, considerando la localización del tumor primario, las características del paciente y el estado general de la enfermedad. Dado que en muchos casos estas lesiones representan un signo tardío de metástasis sistémica, es esencial un enfoque multidisciplinario que integre los hallazgos broncoscópicos con otras modalidades de imagen y estudios histológicos para guiar las decisiones terapéuticas.<sup>11</sup>

En cuanto a las complicaciones asociadas a la biopsia transbronquial (TBLB), las más comunes incluyen neumotórax y sangrado.<sup>16</sup> La tasa de neumotórax varía entre el 1 y 5% en la población general, pero es mayor en presencia de factores de riesgo como enfisema circundante o el uso de ventilación mecánica.<sup>17</sup> Sin embargo, en nuestro estudio no se documentó ningún caso de neumotórax, lo que podría atribuirse a la cuidadosa selección de pacientes y a la experiencia del equipo médico.

## CONCLUSIONES

Las lesiones endobronquiales en este estudio siguen siendo una afección diagnosticada tardíamente. La broncoscopia

aún es el método invasivo más importante de diagnóstico. Una de las ventajas importantes es que permite la visualización de lesiones, además de la toma de biopsia. Entre las lesiones más comunes se encuentran los tumores endobronquiales y la infiltración de la mucosa. El adenocarcinoma es la forma más frecuente encontrada en nuestros pacientes. La broncoscopia ha permitido dar un diagnóstico histopatológico correcto sin las complicaciones de las intervenciones quirúrgicas, menores complicaciones graves postquirúrgicas y mejor recuperación.

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

### REFERENCIAS

1. Stevic R, Milenkovic B. Tracheobronchial tumors. *J Thorac Dis.* 2016;8(11):3401-3413. Available in: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.24>
2. Gasparini S, Bonifazi M. Management of endobronchial tumors. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(3):245-251. Available in: <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000259>
3. Breta M, Arava S, Madan K, Singh A, Jain D, Guleria R. Endobronchial metastasis from extrathoracic malignancies: a clinicopathological study of 11 cases. *Lung India.* 2019;36(3):212-215. Available in: [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_438\\_17](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_438_17)
4. Poh ME, Liam CK, Pang YK, Chua KT. Endobronchial metastasis from resected renal cell carcinoma causing total lung collapse. *Respirol Case Rep.* 2013;1(2):26-27. Available in: <https://doi.org/10.1002/rccr.2.16>
5. Purandare NC, Rangarajan V. Imaging of lung cancer: implications on staging and management. *Indian J Radiol Imaging.* 2015;25(2):109-120. Available in: <https://doi.org/10.4103/0971-3026.155831>
6. Marchioni A, Lasagni A, Busca A, Cavazza A, Agostini L, Migaldi M, et al. Endobronchial metastasis: an epidemiologic and clinicopathologic study of 174 consecutive cases. *Lung Cancer.* 2014;84(3):222-228. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.005>
7. Zhang GL, Chen S, Li JD, Wang CG. Endobronchial metastasis of renal carcinoma: a case report and review of previous literature. *Front Surg.* 2021;8:629512. doi: 10.3389/fsurg.2021.629512.
8. Price M, Wu CC, Genshaft S, Sadow PM, Xie L, Shepard JAO, et al. Imaging and management of intrathoracic renal cell carcinoma metastases. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(6):1181-1191. Available in: <https://doi.org/10.2214/ajr.18.19645>
9. Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, Honda H, Kato Y, Ichinose S, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions. *Lung Cancer.* 2005;49(3):387-994. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.04.007>
10. Hariri LP, Mino-Kenudson M, Applegate MB, Mark EJ, Tearney GJ, Lanuti M, et al. Toward the guidance of transbronchial biopsy: identifying pulmonary nodules with optical coherence tomography. *Chest.* 2013;144(4):1261-1268. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.13-0534>
11. Ikemura K, Lin DM, Martyn CP, Park JW, Seder CW, Gattuso P. Endobronchial metastasis from extrapulmonary neoplasms: analysis of clinicopathologic features and cytological evaluation by bronchial brushing. *Lung.* 2017;195(5):595-599. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0017-2>
12. Van der Drift MA, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Janssen JP. A prospective study of the timing and cost-effectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest.* 2005;128(1):394-400. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.128.1.394>
13. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC; American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):94S-107S. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.07-1352>
14. Shulman L, Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(4):271-277. Available in: <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e3281c9b0ee>
15. Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration.* 2005;72(3):285-295. Available in: <https://doi.org/10.1159/000085370>
16. Miller RJ, Casal RF, Lazarus DR, Ost DE, Eapen GA. Flexible bronchoscopy. *Clin Chest Med.* 2018;39(1):1-16. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.09.002>
17. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Advanced malignant lung disease: what the specialist can offer. *Respiration.* 2011;82(2):111-123. Available in: <https://doi.org/10.1159/000329703>



# Resección traqueal y anastomosis, puntos continuos versus separados: una experiencia de 15 años

## Tracheal resection and anastomosis, continuous versus separated stitches: an experience of 15 years

Camilo Levi Acuña-Pinzón,<sup>\*§</sup> Monserrat Martínez-Zamorano,<sup>\*¶</sup> Alan Felipe Acuña-Pinzón,<sup>†||</sup>  
Jefferson Fabián Condoy-Nieves,<sup>\*\*</sup> Salvador Narváez-Fernández<sup>\*##</sup>

\*Hospital Regional de Alta especialidad del Bajío. León. Guanajuato, México.

†Universidad Surcolombiana de Neiva. Neiva, Colombia.

ORCID:

§0000-0002-1546-716X

¶0000-0002-5421-5758

||0009-0007-9802-2636

\*\*0000-0003-3555-7127

##0000-0003-3916-411X

**RESUMEN. Introducción:** la ventilación prolongada y los avances en el cuidado médico ha resultado en un incremento en el número de lesiones laringotraqueales relacionadas a la intubación orotraqueal. Otras etiologías como tumores, trauma contuso y la realización de traqueotomías generan problemas obstructivos de la vía aérea. **Material y métodos:** se realizó una serie de casos de todos los pacientes en los que se efectuó resección traqueal y anastomosis en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío durante los años 2007 a 2022. Los datos se analizaron con el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25. **Resultados:** se recopilaron un total de 37 pacientes. La principal indicación quirúrgica fue estenosis posintubación de entre las cuales el grado III fue la más frecuente. Sólo un paciente presentó reestenosis con necesidad de cánula en T. No se detectó ninguna parálisis recurrente. **Discusión:** la distribución por sexo y la edad promedio es similar a otros estudios ya publicados. Ningún paciente tuvo antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En los pacientes evaluados no fue necesaria la realización de maniobras de liberación traqueal supralaríngeas. **Conclusiones:** la traqueoplastia es un procedimiento con bajo número de complicaciones y efectivo.

**Palabras clave:** resección traqueal, anastomosis traqueal, estenosis traqueal, traqueoplastia, tumor traqueal.

**ABSTRACT. Introduction:** prolonged ventilation and advances in medical care have resulted in an increase in the number of laryngotracheal injuries related to orotracheal intubation. Other etiologies such as tumors, blunt trauma and the performance of tracheostomies generate obstructive airway problems. **Materials and methods:** a series of cases was carried out on all patients in whom tracheal resection and anastomosis were performed at the Bajío High Specialty Regional Hospital during the years 2007 to 2022. The data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25 program. **Results:** a total of 37 patients were collected. The main surgical indication was post-intubation stenosis, of which grade III was the most frequent. Only one patient presented re-stenosis requiring a T-cannula. No recurrent paralysis was detected. **Discussion:** the distribution by sex and average age is similar to other studies already published. No patient had a history of chronic obstructive pulmonary disease. In the patients evaluated, it was not necessary to perform supralaryngeal tracheal release maneuvers. **Conclusions:** tracheoplasty is a procedure with a low number of complications and is effective.

**Keywords:** tracheal resection, tracheal anastomosis, tracheal stenosis, tracheoplasty, tracheal tumor.

*Correspondencia:*

**Dr. Camilo Levi Acuña-Pinzón,**

Cirujía, Hospital Regional de Alta especialidad del Bajío, México,

**Correo electrónico:** camilolevi@hotmail.com

*Recibido:* 27-IV-2024; *aceptado:* 25-XI-2024.

**Citar como:** Acuña-Pinzón CL, Martínez-Zamorano M, Acuña-Pinzón AF, Condoy-Nieves JF, Narváez-Fernández S. Resección traqueal y anastomosis, puntos continuos versus separados: una experiencia de 15 años. *Neumol Cir Torax.* 2024; 83 (2):129-133. <https://dx.doi.org/10.35366/119282>



Artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

La resección traqueal y la anastomosis es un procedimiento quirúrgico, en el cual parte de la tráquea es removida para posteriormente restaurar su continuidad mediante una anastomosis libre de tensión entre los anillos residuales, casi siempre con el fin de resolver una obstrucción traqueal que en la mayoría de casos se debe a estenosis.<sup>1</sup> La ventilación prolongada y los avances en el cuidado crítico, cirugía cardiopulmonar y neurocirugía han resultado en un incremento en el número de lesiones laringotraqueales relacionadas a la intubación traqueal. La pandemia por COVID-19 ha resultado en un número incrementado de pacientes con ventilación mecánica

que asociado a los cambios en la mucosa traqueal secundarios a la infección vírica incrementan la incidencia de estenosis posintubación.<sup>2</sup> El trauma traqueal contuso y la colocación de una cánula de traqueostomía pueden generar tejido de granulación y posteriormente obstrucción de la vía aérea.<sup>3</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Pacientes.** Se obtuvieron los datos de los pacientes a quienes se les realizó resección traqueal con traqueoplastia en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío durante el período de 2007 a 2022. Todos los pacientes presentaron un patrón obstructivo de la función respiratoria y ninguno refirió alteraciones en la deglución. Respecto a la técnica quirúrgica, se utilizó la descrita por Grillo y colaboradores<sup>4</sup> con algunas modificaciones según la consideración del cirujano tratante. Se analizaron las piezas quirúrgicas obtenidas con el fin de clasificar el grado de estenosis mediante la clasificación de Myer-Cotton.

**Variables.** Se incluyó información general referida al sexo, la edad, la causa de estenosis, el grado de estenosis (clasificación de Myer-Cotton en pieza quirúrgica), el número de anillos resecaados y las enfermedades concomitantes.

**Estadística.** Los datos obtenidos se recopilaron en una tabla de hoja de cálculo Excel (Microsoft) para después analizarlos estadísticamente con el programa SPSS versión 25. Las variables cuantitativas se describen por medidas de tendencia central. La prueba de  $\chi^2$  se utilizó para describir asociaciones entre variables cualitativas y t de Student entre variables cuantitativas. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo en todas las pruebas.

## RESULTADOS

Se recopilaron un total de 37 pacientes, de los que 24.3% eran mujeres y 75.7% hombres. La media de edad fue 32.27 años. La causa de la estenosis traqueal fue intubación prolongada en 91.9% de los casos, trauma traqueal en 5.4% y tumor traqueal en 2.7%. En lo referente a enfermedades concomitantes, 8.1% de los pacientes tuvieron diabetes y 2.7% hipertensión arterial.

La clasificación de Myer-Cotton divide a nuestros pacientes en 35.1% grado I, 5.4% grado II, 40.5% grado III y 16.2% grado IV.

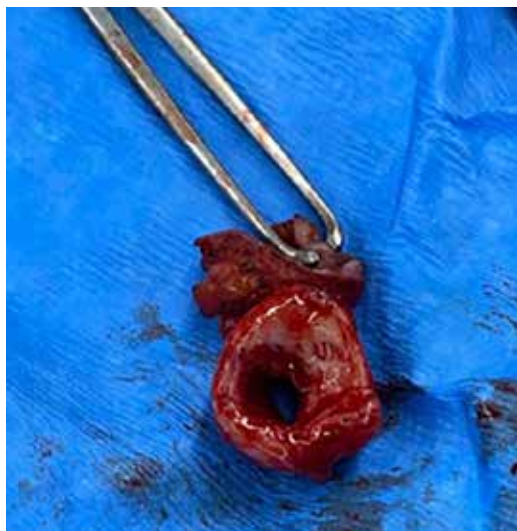
Como parte del manejo inicial, el 37.8% de los pacientes fueron traqueostomizados y al 16.2% se le realizaron dilataciones. Todos los pacientes fueron sometidos a resección con anastomosis término-terminal por parte del Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. A 8.1% se les realizó anastomosis cricotraqueal y a 91.9% anastomosis traqueotraqueal. La anastomosis se realizó con sutura sintética, absorbible, multifilamento (polilactina 910) en todos los casos, empleando en 40.5% de

**Tabla 1:** Datos demográficos y quirúrgicos de los pacientes estudiados.

Variable	n (%)
Edad (años)*	32.27 ± 14.47
Sexo	
Femenino	9 (24.3)
Masculino	28 (75.7)
Comorbilidad	
Hipertensión arterial sistémica	3 (8.1)
Diabetes mellitus	1 (2.7)
Causa de estenosis	
Intubación prolongada	34 (91.9)
Traumatismo	2 (5.4)
Tumor traqueal	1 (2.7)
Manejo inicial	
Traqueostomía	14 (37.8)
Dilataciones	6 (16.2)
Traqueoplastia	17 (45.9)
Grado estenosis (Myer-Cotton)	
I	13 (35.1)
II	2 (5.4)
III	15 (40.5)
IV	6 (16.2)
Anillos resecaados	
2	3 (8.1)
3	13 (35.1)
4	14 (37.8)
5	7 (18.9)
Tipo de anastomosis	
Término-terminal	34 (91.9)
Cricotraqueal	3 (8.1)
Tipo de sutura	
Puntos continuos	15 (40.5)
Puntos separados	22 (59.5)
Sangrado (mL)*	115.4 ± 108.28
Complicaciones	1 (2.7)

\* Valor expresado en media ± desviación estándar.





**Figura 1:** Pieza quirúrgica de resección traqueal. Se aprecia la clara disminución en la luz traqueal.

los pacientes sutura continua y en 59.5% puntos separados. Respecto al número de anillos resecados, la media fue de 3.6 anillos. El sangrado quirúrgico promedio fue de 115 mL. No se dejó drenaje en ninguno de los casos.

Respecto a los resultados finales se resolvió el problema que indicó la cirugía en el 97.2% de los pacientes. Sólo un sujeto presentó reestenosis y requirió manejo con cánula en T continúa debido al rechazo por parte del paciente a otros métodos de tratamiento. No se detectó ninguna parálisis recurrente y tampoco complicaciones relacionadas a la herida quirúrgica (seromas, hematomas, infecciones). No hubo relación entre el tipo de sutura y la reestenosis ( $p = 0.403$ ). Los datos demográficos y quirúrgicos de los pacientes aparecen resumidos en la *Tabla 1*.

## DISCUSIÓN

La resección traqueal fue reportada por primera vez en adultos por Conley en 1953 y posteriormente por Gerwat y Bryce en 1974 en niños.<sup>5</sup>

La preponderancia masculina en este tipo de procedimientos ya ha sido reportada previamente en estudios de pacientes con estenosis traqueal posintubación;<sup>3,6-11</sup> sin embargo, en estudios en los cuales se incluyen pacientes con tumores traqueales, la distribución por sexo es similar<sup>12</sup> o incluso se invierte<sup>13,14</sup> debido a la mayor prevalencia femenina en tumores tiroideos.<sup>12,14</sup>

La edad promedio de los pacientes fue similar a la publicada en otros estudios;<sup>3,6,8</sup> aunque, hay que tener en consideración el tipo de paciente analizado en estos estudios. La estenosis traqueal posintubación fue la principal indicación en nuestro hospital. A un paciente se le realizó resección

traqueal debido a tumor traqueal con reporte histopatológico de neoplasia neuroendocrina bien diferenciada de  $1.5 \times 1$  cm con bordes proximal y distal libre de tumor. Los pacientes con resecciones secundarias a neoplasias en promedio tienen una edad superior.<sup>12</sup>

A pesar de la escasa presencia de comorbilidades en los pacientes tratados en nuestra institución, llama la atención la ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que es la enfermedad respiratoria más frecuente en la mayoría de los estudios.<sup>7,15</sup>

La dificultad técnica varía dependiendo del lugar y severidad de la estenosis. Los grados III y IV según la clasificación de Myer-Cotton fueron los más frecuentes en la bibliografía consultada.<sup>6-8,15,16</sup> En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes tuvieron estenosis grado III. Llama la atención que el segundo grupo en frecuencia son los casos con grado I. Al revisar los expedientes clínicos de estos pacientes evidenciamos múltiples dilataciones endoscópicas y/o uso de traqueostomía con falla a la decanulación. Estas variaciones con la literatura pueden deberse a que para este estudio se clasificó a los pacientes teniendo en cuenta la pieza quirúrgica obtenida (*Figura 1*) y no la valoración broncoscópica/tomográfica prequirúrgica (*Figura 2*).

El enfoque quirúrgico en la totalidad de los pacientes fue la incisión transcervical ya que permite la resección de lesiones tan bajas como el nivel T1. Ningún paciente presentó lesiones inferiores a este nivel o cercanas a la carina, por lo cual no fueron necesarios otros enfoques como esternotomía o toracotomía.

La realización de maniobras de liberación traqueal suprahiodeas<sup>17</sup> han sido descritas y su realización tiene un riesgo de disfagia posquirúrgica.<sup>8</sup> En nuestra serie no fueron



**Figura 2:** Reconstrucción tridimensional de tomografía axial computarizada. Se aprecia estenosis traqueal concéntrica.

necesarias estas maniobras de movilización y se logró una anastomosis sin tensión en todos los casos.

El número de anillos resecaos concuerda con algunos estudios consultados.<sup>2,6,11,18</sup> Respecto a la técnica de sutura sólo hay dos estudios que exploraron este cuestionamiento. El estudio observacional y revisión de Ziaian B y asociados<sup>19</sup> concluyó que los pacientes tratados con sutura continua tuvieron un tiempo quirúrgico más corto, pero sin cambios en el desenlace final más allá de una pequeña reducción en el porcentaje de reestenosis. El estudio de Kutlu<sup>20</sup> evaluó pacientes sometidos a broncoplastías sleeve mediante puntos continuos, concluyendo que no hay diferencia en los desenlaces con respecto a otros estudios similares donde se utiliza la sutura interrumpida. En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en el desenlace final (complicaciones) por lo cual consideramos que es un tópico que requiere muchos más estudios y sorprende la poca evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de las diferentes técnicas de sutura teniendo en cuenta la amplia aceptación de los puntos separados.

Ningún paciente tuvo traqueostomía en el posquirúrgico. Se utilizó sutura «guardián» del mentón al esternón en sólo 15 casos sin encontrar dehiscencia traqueal o aumento en las complicaciones posquirúrgicas en los pacientes en los que no se utilizó.

Nuestra serie tuvo punto de corte en el 2022, momento hasta el cual no se evidenció un incremento en el número de pacientes con estenosis traqueal sometidos a traqueoplastía. A pesar de que se ha descrito el antecedente de infección por COVID-19 como un factor de riesgo para reestenosis,<sup>2</sup> el único paciente que presentó esta complicación en nuestra serie fue intervenido en el año 2014.

Entre los pacientes con estenosis traqueal, no se presentaron complicaciones mayores, lo cual concuerda con la bibliografía consultada y confirma que la traqueoplastía es un procedimiento seguro y efectivo para el tratamiento de esta patología.<sup>21-23</sup>

## CONCLUSIONES

A pesar de la complejidad técnica del procedimiento, la traqueoplastía continúa siendo un procedimiento con bajo número de complicaciones y efectivo en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con estenosis traqueal benigna o maligna. El presente estudio no demuestra un beneficio en la colocación de sutura «guardián» ni en la técnica utilizada para realizar la anastomosis (continua versus interrumpida).

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

## REFERENCIAS

1. Saetti R, Ronzani G, Meneghesso S, Silvestrini M. Operative technique: tracheal resection and anastomosis in a revision surgery. *Head Neck*. 2023;45(10):2730-2734. doi: 10.1002/hed.27468.
2. Rorris FP, Chatzimichali E, Liverakou E, Antonopoulos CN, Balis E, Kotsifas C, *et al.* Tracheal resection in patients post-COVID-19 is associated with high reintervention rate and early restenosis. *JTCVS Tech*. 2023;18:157-163. doi: 10.1016/j.jtc.2023.01.006.
3. Laccourreye O, Naudo P, Brasnu D, Jouffre V, Cauchois R, Laccourreye H. Tracheal resection with end-to-end anastomosis for isolated postintubation cervical trachea stenosis: long-term results. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(12):944-948. doi: 10.1177/000348949610501203.
4. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(3):486-493. doi: 10.1016/s0022-5223(95)70279-2.
5. Ebada HA, Abd El-Fattah AM, Salem EH, Elkotb MY, Kamal E, Tawfik A. Challenging tracheal resection anastomosis: case series. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(4):616-623. doi: 10.1016/j.anl.2020.01.004.
6. Ozkul Y, Songu M, Ozturkcan S, Arslanoglu S, Ates D, Dundar R, *et al.* Tracheal resection with primary anastomosis. *J Craniofac Surg*. 2015;26(6):1933-1935. doi: 10.1097/scs.0000000000001920.
7. Piazza C, Del Bon F, Paderno A, Grazioli P, Mangili S, Lombardi D, *et al.* Complications after tracheal and cricotracheal resection and anastomosis for inflammatory and neoplastic stenoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(11):798-804. doi: 10.1177/0003489414538764.
8. El-Fattah AM, Kamal E, Amer HE, Fouda M, Elwahab AE, Tawfik A. Cervical tracheal resection with cricotracheal anastomosis: experience in adults with grade III-IV tracheal stenosis. *J Laryngol Otol*. 2011;125(6):614-619. doi: 10.1017/s0022215110002537.
9. Marques P, Leal L, Spratley J, Cardoso E, Santos M. Tracheal resection with primary anastomosis: 10 years experience. *Am J Otolaryngol*. 2009;30(6):415-418. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.08.008.
10. Kanlikama M, Celenk F, Gonuldas B, Gulsen S. Cervical tracheal resection and anastomosis for postintubation tracheal stenosis. *J Craniofac Surg*. 2018;29(6):e578-e582. doi: 10.1097/scs.0000000000004594.
11. Negm H, Mosleh M, Fathy H. Circumferential tracheal resection with primary anastomosis for post-intubation tracheal stenosis: study of 24 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(10):2709-2717. doi: 10.1007/s00405-013-2367-6.
12. Piazza C, Del Bon F, Barbieri D, Grazioli P, Paderno A, Perotti P, *et al.* Tracheal and crico-tracheal resection and anastomosis for malignancies involving the thyroid gland and the airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(2):97-104. doi: 10.1177/0003489415599000.
13. Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K. Tracheal resection with end-to-end anastomosis preserving paries membranaceus trachea for patients with papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2009;129(5):575-579. doi: 10.1080/00016480802294401.
14. Piazza C, Lancini D, Tomasoni M, D'Cruz A, Hartl DM, Kowalski LP, *et al.* Tracheal and cricotracheal resection with end-to-end anastomosis for locally advanced thyroid cancer: a systematic review of the literature on 656 patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:779999. doi: 10.3389/fendo.2021.779999.
15. Babarro FR, Martínez MA, Martínez VJ, Vázquez BJC, Sarandeses GA. Resección con anastomosis terminoterminal en la estenosis traqueal tras intubación. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58(1):16-19. doi: 10.1016/S0001-6519(07)74870-7.
16. Alvarez-Neri H, Penchyna-Grub J, Porras-Hernandez JD, Blanco-Rodríguez G, Gonzalez R, Rutter MJ. Primary cricotracheal resection

- with thyrotracheal anastomosis for the treatment of severe subglottic stenosis in children and adolescents. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114(1 Pt 1):2-6. doi: 10.1177/000348940511400102.
17. Heitmiller RF. Tracheal release maneuvers. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13(2):201-210. doi: 10.1016/s1052-3359(03)00031-0.
  18. Balasubbiah N, Sathiamurthy N, Dharmaraj B, Diong NC, Kamil ANM, Fekry AA. Tracheal resection and reconstruction: a 3-year case series of 14 patients. *Med J Malaysia.* 2022;77(5):622-627.
  19. Ziaian B, Shahriarirad R, Fouladi D, Amirian A, Ranjbar K, Karoobi M, et al. The effect of suture techniques on the outcome of tracheal reconstruction: an observational study and review of literature. *Surgeon.* 2023;21(2):e89-e96. doi: 10.1016/j.surge.2022.03.008.
  20. Kutlu CA, Goldstraw P. Tracheobronchial sleeve resection with the use of a continuous anastomosis: results of one hundred consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(6):1112-1117. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70247-3.
  21. Sahin MF, Beyoglu MA, Yazicioglu A, Yekeler E. Analysis of 40 patients who underwent tracheal resection due to benign complex tracheal stenosis. *Asian J Surg.* 2022;45(1):213-219. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.04.040.
  22. Wright CD, Grillo HC, Wain JC, Wong DR, Donahue DM, Gaissert HA, et al. Anastomotic complications after tracheal resection: prognostic factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(5):731-739. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.07.005.
  23. Elsayed H, Mostafa AM, Soliman S, Shoukry T, El-Nori AA, El-Bawab HY. First-line tracheal resection and primary anastomosis for postintubation tracheal stenosis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016;98(6):425-430. doi: 10.1308/rcsann.2016.0162.



# Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados

## A therapeutic approach proposal for smoking cessation during hospitalization

Alan Bedolla-Tinoco,\* Yari G. Ortíz-González,\* Luis E. García-Peña,\* Ileri Thirión-Romero,\*  
Robinson Robles-Hernández,\* Andrea Hernández-Pérez,\* Leonor García-Gómez,\*  
Jennifer Osio-Echanove,\* Rogelio Pérez-Padilla\*

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

**RESUMEN.** El tabaquismo es un problema primordial de salud pública derivado de la adicción a la nicotina y del daño multiorgánico causado por los tóxicos de la combustión del tabaco. Se ha descrito que durante una hospitalización los pacientes son más receptivos para iniciar tratamiento en el cese del tabaquismo aprovechando la abstinencia obligada por la prohibición de fumar en los hospitales; incluso con efectividad mayor al tratamiento habitual. Dejar de fumar en pacientes hospitalizados genera disminución del riesgo de infección, de sangrado de heridas quirúrgicas, de la estancia hospitalaria en pacientes con diagnóstico de neumonía, en el número de exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como de eventos coronarios agudos. La presente revisión tiene el objetivo de formular un algoritmo de manejo y recomendaciones basadas con la evidencia más actualizada sobre el tratamiento de la adicción al tabaco en el contexto intrahospitalario en nuestro país. La evaluación inicial consiste en la cuantificación de consumo, grado de motivación, dependencia de nicotina y síndrome de abstinencia; al contar con más de seis meses de abstinencia, el manejo se limita a la comprobación del mismo y el control de recaídas; mientras que aquellos con abstinencia menor a seis meses deberán valorarse datos del síndrome de abstinencia y recibir, tanto tratamiento farmacológico como consejo breve. El seguimiento posterior al egreso es el principal desafío, ya que muchos de los pacientes pueden tener recaídas inmediatas o bien no acudir para recibir atención, por lo que los servicios de salud deben contar con un plan establecido.

**Palabras clave:** tratamiento tabaquismo, hospitalización, cesación, síndrome de abstinencia a nicotina.

**ABSTRACT.** Smoking is a major public health issue stemming from nicotine addiction and the multi-organ damage caused by the toxic substances released during tobacco combustion. It has been described that during hospitalization, patients are more receptive to initiating smoking cessation treatment, taking advantage of the enforced abstinence due to the smoking ban in hospitals, with even greater effectiveness compared to standard treatment. Quitting smoking in hospitalized patients reduces the risk of infections, surgical wound bleeding, hospital stay length in patients diagnosed with pneumonia, the number of exacerbations in COPD patients, as well as acute coronary events. This review aims to formulate a management algorithm and provide recommendations based on the most up-to-date evidence regarding the treatment of tobacco addiction in the inpatient setting in our country. The initial evaluation involves assessing smoking consumption, level of motivation, nicotine dependence, and withdrawal symptoms. For patients with more than 6 months of abstinence, management is limited to verifying continued abstinence and preventing relapse. In contrast, those with less than 6 months of abstinence should be evaluated for withdrawal symptoms and receive both pharmacological treatment and brief counseling. Follow-up after discharge presents the main challenge, as many patients may experience immediate relapse or fail to return for further care. Therefore, healthcare services must have an established plan in place.

**Keywords:** Smoking cessation treatment, hospitalization, cessation, nicotine withdrawal syndrome.

### Correspondencia:

**Dr. Alan Bedolla-Tinoco**

Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

**Correo electrónico:** alan.bedolla@hotmail.com

Recibido: 08-IX-2024; aceptado: 22-X-2024.

**Citar como:** Bedolla-Tinoco A, Ortíz-González YG, García-Peña LE, Thirión-Romero I, Robles-Hernández R, Hernández-Pérez A et al. Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados. Neumol Cir Torax. 2024; 83 (2):134-142. <https://dx.doi.org/10.35366/119283>

Artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





**Abreviatura:**

TAPDS = evaluación de la dependencia psicológica al tabaco

**INTRODUCCIÓN**

Es bien conocido que el consumo de tabaco es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, se asocia aproximadamente a la muerte de 8 millones de personas cada año.<sup>1</sup> En México, según la Encuesta Global de Tabaquismo (GATS) 2023, el 15.6% de la población consume activamente tabaco, lo que refleja el problema de salud pública al que nos enfrentamos.<sup>2</sup> Además, se producen daños económicos debido a la reducción de la productividad laboral y el aumento en los costos de la asistencia sanitaria por el incremento de hospitalizaciones y complicaciones de las enfermedades crónico-degenerativas.<sup>3,4</sup>

En una encuesta realizada a 81 pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), se encontró que el 78.2% de los fumadores presentó síntomas asociados con síndrome de abstinencia. Los síntomas principales fueron tensión (44.4%), hipersomnia (41.9%), depresión (40.7%), ansiedad (38.2%). Para los fumadores el tiempo promedio de hospitalización fue de  $9.9 \pm 4$  días; entre los principales diagnósticos de los fumadores se encontraron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, y cáncer de pulmón con un 22.2, 13.6 y 12.3%, respectivamente.<sup>5</sup> Como se muestra en dicho reporte, los síntomas de abstinencia son frecuentes y muestran el área de oportunidad que se tiene en el sistema de salud para lograr intervenciones efectivas.

Es conocido que el dejar de fumar como preparación para una hospitalización tiene múltiples beneficios. Por ejemplo, disminuye la tasa de complicaciones posquirúrgicas, mejora la cicatrización y proliferación de tejidos, y

en pacientes hospitalizados por otras enfermedades atenúa los mecanismos de inflamación; lo que resulta en menos complicaciones y estancia hospitalaria reducida.<sup>6-8</sup>

El objetivo de este documento es proponer recomendaciones basadas en evidencia y un algoritmo sobre el tratamiento del tabaquismo en el contexto intrahospitalario, espacio y momento propicios para dejar de fumar.

**Intervención en pacientes hospitalizados**

Entre los objetivos más importantes en los fumadores hospitalizados se encuentran: 1) aprovechamiento de la estancia hospitalaria como momento idóneo de intervención; 2) individualizar el tratamiento, tomando en cuenta la intensidad de los síntomas de abstinencia, comorbilidades, y preferencia del paciente por facilidad de uso, costo y accesibilidad; 3) otorgar un plan de seguimiento y tratamiento al alta hospitalaria; 4) fomentar la capacitación de todo el personal de salud para otorgar consejo breve y referir a las clínicas para dejar de fumar; 5) disminuir las complicaciones directas e indirectas del tabaquismo.

Dividimos la intervención en los sujetos fumadores hospitalizados en dos partes: una diagnóstica y otra terapéutica.

**Evaluación diagnóstica**

De manera general, la evaluación se basa en analizar los antecedentes y patrón de consumo del tabaco. Incluye la cuantificación de su consumo, el análisis de grado de motivación para dejar de fumar, el grado de dependencia física y psicológica a la nicotina, exploración de intentos previos de abandono y si fueron acompañados de tratamiento farmacológico, así como la medición monóxido de carbono (CO) exhalado o medición de cotinina (*Tabla 1*).

**Tabla 1:** Recomendaciones para la evaluación de fumadores activos.

Interrogar a todo paciente hospitalizado sobre consumo de nicotina. Si el consumo es a través de tabaco, se debe calcular: cigarrillos al día en promedio, años de fumar, paquetes-año y fecha de último cigarro consumido
Evaluar grado de motivación para dejar de fumar (test de Richmond)
Averiguar la cantidad de intentos previos exitosos (> 24 horas)
Evaluar dependencia física y psicológica a la nicotina (test de Fagerström y TAPDS)
Evaluar síndrome de abstinencia y <i>craving</i> de manera basal. (Cuestionario de Craving a nicotina [CCN] o el cuestionario sobre impulsos de fumar [QSU])
Realizar cuestionarios para evaluar síntomas de ansiedad y depresión
Medir CO exhalado y/o cotinina al ingreso
Interrogar antecedentes de epilepsia, comorbilidades, medicamentos, consumo de otras drogas, embarazo y alergias para planear la intervención farmacológica

TAPDS = evaluación de la dependencia psicológica al tabaco.

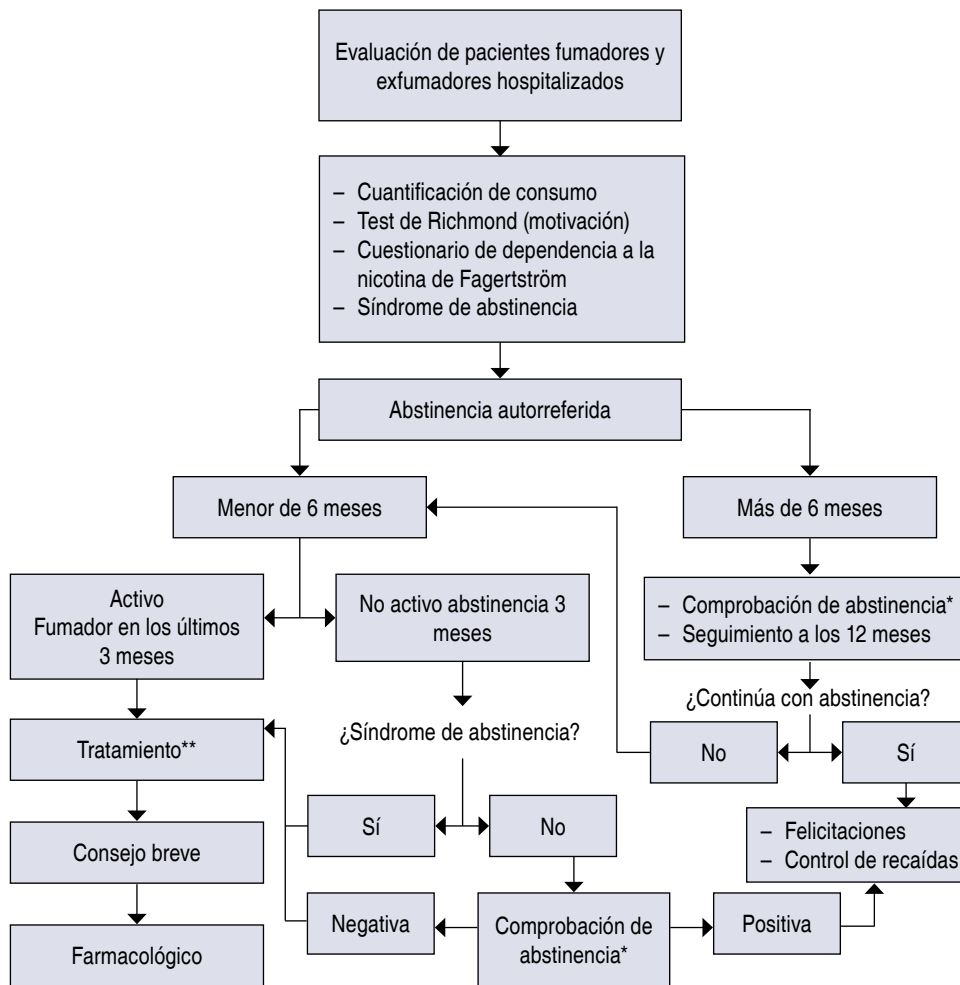


Figura 1:

Algoritmo de manejo del tabaquismo en pacientes hospitalizados.

A todos los pacientes con abstinencia menor a seis meses se recomienda realizarles seguimiento.

\* La comprobación de la abstinencia se realizará con test de monóxido de carbono exhalado o cotinina. En caso de no contar con disponibilidad, será de forma autorreferida.

\*\* Para evaluación del tratamiento (Tabla 3).

La intervención terapéutica incluye la farmacológica y no farmacológica como un conjunto.<sup>9</sup> En la *Figura 1* presentamos una propuesta de algoritmo para la evaluación y tratamiento del consumo de tabaco en el contexto intrahospitalario.

### Cuantificación de consumo acumulado de tabaco

Se calcula el índice de paquetes-año, estableciendo el número de cigarrillos promedio consumidos al día en los años que ha fumado multiplicado por el número de años dividido entre 20 (cigarrillos por cajetilla); además de la cantidad de cigarrillos diarios consumidos antes del ingreso, ya que permiten guiar el tratamiento de reemplazo con nicotina.<sup>10</sup> Se puede categorizar a los pacientes como:<sup>9,11,12</sup>

1. *Fumador activo* si su último consumo es menor a tres meses.
2. *Fumador no activo* si su último consumo es mayor a tres meses, pero menor a seis meses.

3. *Exfumador* si su último consumo es mayor a seis meses.
4. *No fumador* si nunca ha consumido o su consumo total ha sido menor a 100 cigarrillos.

Además, es importante interrogar sobre la exposición pasiva al tabaco en lugares como el hogar o trabajo, para valorar riesgos de recaída y de salud general.

### Análisis del grado de motivación

No se ha demostrado una asociación fuerte con el éxito de abstinencia; sin embargo, podría considerarse el utilizar algunas pruebas para predecir el apego al tratamiento.<sup>13</sup> La motivación puede ser medida por escalas visuales analógicas, el test de Richmond, el cuestionario de abstinencia al tabaquismo (SAQ, por sus siglas en inglés), y el test de Henri Mondor Paris o Khimji Watt.<sup>14</sup> El test de Richmond es el más utilizado y clasifica el nivel de motivación en: 0-5 motivación débil, 6-8 motivación media y > 9 motivación fuerte.

## Análisis del grado de dependencia física y psicológica de la nicotina

El Cuestionario de Dependencia a la Nicotina de Fagerström es el estándar mundial para la valoración de dependencia física a la nicotina,<sup>15</sup> contiene seis ítems que evalúan la cantidad de consumo, la compulsión y la dependencia. Se califican los reactivos de 0 a 1 y los elementos de opción múltiple de 0 a 3. Éstos se suman para obtener una puntuación total de 0 a 10. Cuanto mayor sea, más intensa es la dependencia física a la nicotina. Las puntuaciones obtenidas permiten clasificar la dependencia en cinco niveles: muy baja (0 a 2 puntos); bajo (3 a 4 puntos); moderado (5 puntos); alto (6 a 7 puntos); y muy alto (8 a 10 puntos). Medir la dependencia se ha utilizado principalmente para la elección de dosis en la terapia farmacológica.<sup>16</sup>

Actualmente, se reconoce que la dependencia al tabaco es un fenómeno conductual multidimensional que involucra componentes psicológicos, sociales y físicos, como el número de cigarrillos consumidos. Por lo anterior, la caracterización del paciente resulta relevante para el diagnóstico, y de acuerdo al patrón de consumo en México, el cual es mayormente como consumo ocasional, se sugiere integrar evaluaciones como la escala de evaluación de la dependencia psicológica al tabaco (TAPDS).<sup>17</sup> Pueden mencionarse otros, como el índice de tabaquismo intenso (*Heavy Smoking Index* [HSI]) o la escala del síndrome de dependencia a la nicotina (*Nicotine Dependence Syndrome Scale* [NDSS]) que predicen los impulsos de fumar, el síndrome de abstinencia y el éxito en la cesación.<sup>15</sup>

## Craving y síndrome de abstinencia

La ausencia o disminución de la intensidad del antojo urgente de fumar (*craving*) y síndrome de abstinencia se han utilizado como metas de tratamiento secundarias además del abandono de tabaquismo; actualmente también se utilizan para la decisión del tipo y dosis de tratamiento farmacológico, principalmente de la terapia de sustitución de nicotina en sus diversas presentaciones. Su evaluación puede realizarse mediante diversos cuestionarios, como el cuestionario de *craving* a nicotina (CCN),<sup>18</sup> o el cuestionario

sobre impulsos de fumar (*Questionnaire on Smoking Urges* [QSU]) que permiten discriminar aspectos estables y de alta intensidad de la necesidad de fumar.<sup>19</sup> Se recomienda seleccionar un cuestionario breve que contenga intensidad del deseo de dejar de fumar y los síntomas de abstinencia referidos por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), incluyendo el *craving* o deseo de fumar.<sup>20</sup>

## Análisis de intentos previos de abandono

Se investigarán el número de intentos, el tiempo que se mantuvo sin fumar en dichos intentos, los tratamientos que utilizó y sobre todo el síndrome de abstinencia, ya que pueden predecir el éxito de la abstinencia o la recaída.<sup>21</sup> La abstinencia por al menos 24 horas ha predicho el abandono posterior, por lo que se toma en cuenta este punto de corte para definir los intentos previos.<sup>22,23</sup>

## Verificación bioquímica de abandono de tabaquismo

Pueden utilizarse distintas herramientas como la medición de nicotina y cotinina en saliva, orina o sangre y/o monóxido de carbono exhalado (CO); siendo este último el más sencillo, inocuo, barato y de gran utilidad para corroborar abstinencia.<sup>11,24-26</sup> Los niveles de CO se expresan en ppm (1-6 = no fumador, 7-10 = fumador leve, 11-20 = fumador, > 20 = fumador intenso).<sup>9</sup>

## Tratamiento

Las intervenciones que pueden realizarse son similares a las del tratamiento ambulatorio, el cual consiste en medidas no farmacológicas y farmacológicas. Es posible utilizar el asesoramiento psicológico en sus distintas modalidades posterior al alta hospitalaria,<sup>11,27,28</sup> y durante la hospitalización resulta indispensable el consejo breve. La efectividad de las intervenciones terapéuticas en pacientes con diagnósticos respiratorios es menos clara, en parte porque existen pocos estudios en este subgrupo.<sup>29</sup>

## Tratamiento no farmacológico

Los tipos de intervenciones no farmacológicas hospitalarias comprenden el consejo breve y materiales de autoayuda. En el contexto ambulatorio, entre mayor sea la intensidad de la intervención conductual la efectividad es mayor, pero en el contexto hospitalario es necesario acotarlo y sistematizarlo de manera breve y accesible. Rigotti y colaboradores mostraron que el consejo breve iniciado durante una hospitalización y que continuaron con medidas no farmacológicas durante al menos un mes después del alta incrementaron las tasas de abandono de tabaquismo (OR 1.37; IC95%, 1.27-1.48).<sup>30</sup>

**Tabla 2:** Resumen de recomendaciones sobre el tratamiento no farmacológico en fumadores activos.

Capacitación sobre el consejo breve para todo el personal de salud miembro del hospital
Brindar consejo breve explicando los riesgos de este y beneficios de su abandono
Continuar asesoramiento y/o referir a tratamiento cognitivo conductual posterior al egreso hospitalario

**Tabla 3:** Recomendaciones farmacológicas para fumadores activos.

Terapia de reemplazo de nicotina (TRN)	Administración de TRN durante la estancia intrahospitalaria en fumadores activos y/o con dependencia alta a moderada o síntomas de abstinencia independientemente de su grado de dependencia
	Considerar la combinación de TRN de acción inmediata y prolongada si existe dependencia alta y/o síndrome de abstinencia
	Dependencia alta a la nicotina y/o consumo de > 10 cigarros/día considere: PN 21 mg por seis semanas, 14 mg por cuatro semanas, 7 mg por dos semanas.
	Dependencia baja a moderada y/o consumo < 10 cigarros/día considere: PN de 14 mg por seis semanas y 7 mg por cuatro semanas.
	Dependencia baja a la nicotina y consumo < 10 cigarros/día, y/o intolerancia a parche considere: TRN de acción inmediata (goma de mascar, aerosol, inhalador o grajeas) individual con dosificación ad lib/ por razón necesaria
	TRN de acción inmediata (chicle o tableta): 4 mg si fuma su primer cigarro en los primeros 30 minutos después de despertar; 2 mg si fuma su primer cigarro después de despertar. Se recomienda esquema ad lib o según el fabricante
	Consideraciones para la prescripción de TRN: no se recomienda en HTA descontrolada. Para las presentaciones orales no recomendables si existen lesiones orales o faríngeas, antecedente de radioterapia en cabeza y cuello, úlcera péptica o riesgo de STDA
Terapia oral	Iniciar tratamiento basado en vareniclina, citisina o bupropión en los pacientes hospitalizados fumadores activos con un grado de dependencia alta, consumo prolongado o múltiples intentos de abandono no exitosos
	Considerar vareniclina, citisina y/o bupropión, en combinación con TRN
	Vareniclina, su dosificación será con tabletas: 0.5 mg cada 24 horas día 1 a 3, 0.5 mg cada 12 horas día 3 a 7 y 1 mg dos veces al día hasta completar 12 semanas
	En pacientes con perfil de ansiedad y/o depresión se recomienda utilizar TRN de acción inmediata y/o prolongada en combinación de bupropión
	Bupropión dosificación: 150 mg dosis inicial los primeros 3 a 7 días aumentando la dosis a 150 mg dos veces al día por 12 semanas
	Eventos a considerar en la prescripción de bupropión: contraindicar consumo de alcohol, evitar si existe falla renal, HTA no controlada o hepática, evaluar interacciones farmacológicas y reconsiderar otra opción si existe epilepsia, EVC, MAV, TCE, cualquier cáncer con sospecha de metástasis cerebral o neoplasia cerebral
	Si se indica citisina puede considerar dos esquemas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Del 1o al 3o día un comprimido cada 2 horas 6 comprimidos. Del 4o al 12o día 1 comprimido cada 2.5 horas 5 comprimidos. Del 13o al 16o día 1 comprimido cada 3 horas 4 comprimidos. Del 17o al 20o día 1 comprimido cada 5 horas. Del día 21o al 25o 1 comprimido cada 24 horas</li> <li>• Esquema reducido: 2 comprimidos (3 mg) cada 8 horas por 25 días Comprimidos: 1.5 mg</li> </ul>
Si existe mal apego a tratamiento por efectos adversos, es posible reducir las dosis de cada medicamento de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vareniclina 0.5 mg dos veces al día</li> <li>• Bupropión 150 mg una vez al día</li> </ul>	

EVC = evento vascular cerebral. HTA = hipertensión arterial. MAV = malformación arteriovenosa. PN = parches de nicotina. STDA = sangrado de tubo digestivo alto. TCE = traumatismo craneo encefálico.

El consejo breve para dejar de fumar es el tipo de asesoramiento más recomendado, pues además de ser sencillo puede otorgarse por cualquier trabajador de la salud. Incluye tres pasos:

1. «Preguntar» sobre el consumo de tabaco,
2. «Aconsejar» que el mejor método para dejar de fumar es con una combinación de medicación y apoyo conductual, y



- «Actuar» guiando para establecer un plan con los medios disponibles. Es fundamental explicar claramente los beneficios del abandono del tabaco, poner de manifiesto los riesgos y felicitar por la decisión de dejar de fumar.<sup>27,28,30</sup>

La capacitación sobre cómo dar consejo breve debe implementarse mediante programas educativos para el personal sanitario, incluyendo asesoramiento sobre el tratamiento para dejar de fumar, ya que han demostrado un incremento de 41% en la consejería y la prescripción de tratamientos al egreso hasta en 31%<sup>29</sup> (Tabla 2).

### Medidas no farmacológicas al egreso

Algunas medidas como contactos personales entre el profesional sanitario y el paciente, envío de SMS, correo electrónico, contacto telefónico proactivo, etcétera,<sup>31-34</sup> han demostrado su utilidad para incrementar la eficacia de las intervenciones ofertadas durante el período hospitalario.

### Tratamiento farmacológico

Los cuatro fármacos de primera línea para la cesación del tabaquismo son: bupropión, vareniclina, citisina y terapia de reemplazo de nicotina.<sup>35</sup> La terapia farmacológica durante la estancia hospitalaria puede atenuar los síntomas de abstinencia e incrementar el éxito de la abstinencia. A continuación, se describen las características de cada una de las alternativas farmacológicas:

#### 1. Terapia de reemplazo con nicotina (TRN)

La utilización de cualquier presentación es recomendable (chicles, comprimidos, *spray* bucal o parches). Es útil para ayudar a controlar los síntomas de abstinencia de manera aguda.<sup>26</sup> En el contexto intrahospitalario aumentan la efectividad en 54% comparado con asesoramiento solo<sup>36</sup> (Tabla 3).

**Efectos adversos e interacciones medicamentosas:** los más comúnmente reportados incluyen singulto, síntomas gastrointestinales, cefalea, dolor de mandíbula y orodentales. Se han reportado pocas interacciones con otros fármacos, entre ellos adenosina (taquicardia), cimetidina (incremento de concentración de nicotina) y memantina (incremento de toxicidad nicotínica).<sup>37</sup> Existen pocas contraindicaciones para este tipo de fármacos como la hipersensibilidad a nicotina, y mujeres que se encuentren lactando. Tradicionalmente se contraindicaba su prescripción en pacientes con enfermedad coronaria (EC), sin embargo, existe evidencia que demuestra la eficacia y seguridad en este tipo de pacientes.<sup>38</sup>

**Elección del esquema de TRN:** se basa actualmente en tres características: 1) el grado de la dependencia de nicotina del paciente, 2) la cantidad de cigarrillos diarios consumidos, 3)

el tiempo de latencia entre el despertar y el primer cigarrillo fumado. El parche de nicotina es la presentación más sencilla de utilizar; a pesar de no actuar tan rápido para disminuir el síndrome de abstinencia en agudo, es una excelente terapia de mantenimiento.<sup>39</sup> Para pacientes con *dependencia moderada a alta*, se ha recomendado TRN de acción prolongada (parches) más TRN de acción inmediata (chicles, pastillas etcétera) en pacientes que fuman > 10 cigarrillos al día. Para pacientes con *dependencia baja* la TRN puede utilizarse ya sea con chicles de 2 mg *ad lib* o parches en sus dosificaciones de 14 o 21 mg/día según el consumo de cigarrillos.<sup>40,41</sup>

**Duración de tratamiento:** en la mayoría de los estudios se establece una duración total de 10-12 semanas. La guía de práctica clínica de la *American Thoracic Society (ATS)* recomienda un régimen extendido de al menos 12 semanas.<sup>42</sup>

#### 2. Vareniclina

Actualmente es el medicamento más efectivo para dejar de fumar, recomendando su uso sobre los parches de nicotina y bupropión.<sup>42</sup> El tratamiento es efectivo independientemente de la dependencia de nicotina y puede combinarse con otros fármacos para incrementar el éxito<sup>41</sup> (Tabla 3).

**Efectos adversos e interacciones:** los principales síntomas son las náuseas (24-29%), pero puede ajustarse la dosis al 50% para reducir dichos síntomas sin afectar su efectividad; otros son estreñimiento (5-8%), menos frecuentes insomnio, sueños vívidos y cefalea (< 5%). Requiere ajustes de dosis en insuficiencia hepática o renal.<sup>43</sup> La vareniclina es segura en pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo (SCA).<sup>41</sup> Anteriormente se llegó a asociar con incremento de ansiedad, depresión, e incluso ideación suicida; sin embargo, esto fue descartado por un metaanálisis en 2018[ABT1].<sup>44,45</sup> Tiene pocas interacciones con otros fármacos,<sup>43</sup> siendo ideal en pacientes con polifarmacia.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a la vareniclina, y precaución durante la lactancia.<sup>43</sup>

**Desventajas:** su principal inconveniente en pacientes hospitalizados radica en la necesidad de usarla durante una semana antes de que alcance su eficacia<sup>10</sup> por lo que debe combinarse con un tratamiento de reemplazo de nicotina de acción rápida. Además, es el tratamiento farmacológico más costoso relacionado con el abandono de tabaquismo. Recientemente fue reincorporada por la FDA, aún sin disponibilidad en nuestro país, dificultando considerablemente el acceso a medicamentos, aunque es probable que se reincorpore al armamentario terapéutico.

#### 3. Bupropión

Su recomendación de uso en el contexto intrahospitalario es poco clara, ya que su efectividad es menor para lograr la abstinencia en comparación con la TRN o la vareniclina.<sup>46</sup>

**Efectos adversos:** entre los más comunes se encuentran taquicardia (11%), pérdida de peso (14-19%), xerostomía (17-26%), cefalea (25-34%) e insomnio (11-20%). Los efectos adversos graves que se han reportado son el bloqueo atrioventricular completo, hipertensión (2-6%), disminución del umbral de crisis convulsivas, y alteraciones psiquiátricas como comportamiento hostil (6%), requiere ajuste en insuficiencia renal y no recomendable en insuficiencia hepática.<sup>47</sup> No se ha demostrado asociación con ideación suicida.<sup>45</sup>

**Contraindicaciones:** consumo de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos, linezolid, azul de metileno, anticoagulantes o fármacos antiepilépticos; uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de los 14 días posteriores a su discontinuación; diagnóstico actual o anterior de bulimia o anorexia nerviosa; hipersensibilidad a bupropión; o antecedentes de crisis epilépticas no controladas e insuficiencia hepática.<sup>47,48</sup>

**Desventajas:** necesita de un período de 7 a 14 días para alcanzar concentraciones terapéuticas, por lo que en el contexto hospitalario debe combinarse con sustitutos de nicotina y puede asociarse con importantes interacciones con otros medicamentos.<sup>47</sup> Requiere una valoración meticolosa de las interacciones farmacológicas.

#### 4. Citisina

La citisina es un alcaloide purificado a partir de las semillas de *Cytisus laburnum* y ha sido utilizado desde hace décadas para dejar de fumar en regiones como Europa del Este.<sup>49</sup> La citisina, como la vareniclina compite con gran afinidad por los receptores colinérgicos nicotínicos del cerebro.<sup>50</sup> Ha demostrado ser tan efectiva como la vareniclina,<sup>51</sup> siendo la mejor terapia costo-efectiva para el tratamiento del tabaquismo sobre todo ante la ausencia en el mercado de la vareniclina. Una de sus grandes ventajas ha sido su bajo costo, sobre todo en países de Europa Oriental,<sup>49,52</sup> aunque en el momento que se comercialice en Estados Unidos, trámites ya iniciados, podría subir el costo substancialmente y acercarse al de la vareniclina.

**Efectos adversos:** principalmente sueños anormales (16.6%), náuseas (10.9%), alteración del sueño (18.6%) y cefalea (9.2%).<sup>51</sup>

**Desventajas:** su principal limitante son los esquemas de tratamiento que sugieren un consumo inicial cada dos horas; sin embargo, se ha encontrado que dosis fijas de cada ocho horas o cada seis horas parecen ser igualmente efectivas.<sup>53</sup> No se cuenta con este medicamento en México.

#### Intervenciones en pacientes exfumadores hospitalizados

##### Cesación menor a seis meses

Se recomienda realizar las siguientes medidas:

1. Evitar recaídas: el mayor riesgo es durante los primeros seis meses de abstinencia, por ello es recomendable ofrecer seguimiento.<sup>9</sup>
2. Reforzar y reconocer logros.<sup>9,12</sup>
3. Oferta de apoyo: se debe ofrecer ayuda al exfumador para iniciar y mantener la abstinencia durante su estancia hospitalaria.<sup>9</sup>
4. Valoración del síndrome de abstinencia y corroborar abstinencia: si el paciente tiene menos de tres meses en abstinencia aún es posible que curse síndrome de abstinencia.<sup>54</sup>
5. Valorar síntomas de depresión y referir si están presentes al psiquiatra.<sup>54</sup>
6. Asesoramiento por un nutriólogo ya que puede cursar con ganancia de peso.<sup>55</sup>

##### Cesación mayor a seis meses

En este grupo de pacientes se limitará a reconocer sus logros, reforzar su mantenimiento y ofrecer ayuda en caso de recaída.<sup>9</sup>

##### Seguimiento al egreso hospitalario

Quizá este es el principal desafío, ya que muchos de los pacientes pueden tener recaídas inmediatas, o bien no acuden para recibir atención a su egreso. Los servicios de salud deben contar con un plan de seguimiento al alta. La farmacoterapia no está cubierta de manera consistente por los sistemas de salud y las líneas telefónicas gratuitas para dejar de fumar están poco vinculadas a los sistemas de atención sanitaria.<sup>32</sup> Se recomienda una referencia a una clínica para dejar de fumar para el seguimiento días después del egreso.<sup>56</sup>

#### CONCLUSIONES

La evidencia científica es consistente respecto a los incrementos en las tasas de abandono del tabaco al implementar intervenciones de cesación en pacientes hospitalizados, acompañadas de un seguimiento puntual al egreso. Es necesario documentar y caracterizar el consumo en cada visita clínica, entrenar al personal de salud para brindar consejería breve y tratamiento farmacológico. Además, es esencial promover políticas para que el sistema sanitario a nivel nacional apoye y proporcione tratamientos para dejar de fumar y asesoría durante una hospitalización.

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

#### REFERENCIAS

1. He H, Pan Z, Wu J, Hu C, Bai L, Lyu J. Health effects of tobacco at the global, regional, and national levels: results from the 2019 global

- burden of disease study. *Nicotine Tob Res.* 2022;24(6):864-870. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34928373/>
2. INPRFM Psiquiatría IN de. Encodat Tabaco. Secretaría de Salud [Internet]. 2017, 489. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/%7Cconadic/acciones-y-programas/encuesta-nacional-de-consumo-de-drogas-alcohol-y-tabaco-encodat-2016-2017-136758>
  3. Wendy M. The financial impact of smoking on health-related costs: a review of the literature. *Am J Health Promot.* 2001;15(5):321-331. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502013/>
  4. Sari AA, Rezaei S, Arab M, Matin BK, Majdzadeh R. Does smoking status affect cost of hospitalization? Evidence from three main diseases associated with smoking in Iran. *Med J Islam Repub Iran.* 2017;31(1):63. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5804450/>
  5. García-Gomez L, Robles-Hernández R, Hernández-Pérez A, Ossio-Echanove J, Thirion-Romero I, Pérez-Padilla R. Reporte breve sobre los síntomas de abstinencia a la nicotina y las características clínicas de los fumadores hospitalizados en un centro de referencia de tercer nivel. Ciudad de México; 2024. Disponible en: <https://zenodo.org/records/10959803>
  6. Khullar D, Maa J. The impact of smoking on surgical outcomes. *J Am Coll Surg.* 2012;215(3):418-426. Available in: [https://journals.lww.com/journalacs/Fulltext/2012/09000/The\\_Impact\\_of\\_Smoking\\_on\\_Surgical\\_Outcomes.14.aspx](https://journals.lww.com/journalacs/Fulltext/2012/09000/The_Impact_of_Smoking_on_Surgical_Outcomes.14.aspx)
  7. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg.* 2012;147(4):373-383. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508785/>
  8. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011;124(2):144-154. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295194/>
  9. Jiménez RCA, de Granda OJI, Solano RS, Riesco MJA, de Higes ME, Pascual LJF, et al. Normativa sobre tratamiento del tabaquismo en pacientes hospitalizados. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):387-394. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-normativa-sobre-tratamiento-del-tabaquismo-articulo-S0300289616303258>
  10. Pleasants RA, Rivera MP, Tilley SL, Bhatt SP. Both duration and pack-years of tobacco smoking should be used for clinical practice and research. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):804-806. Available in: [articles/PMC7405110/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3405110/)
  11. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(18):1950. Available in: [/pmc/articles/PMC4500120/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/184500120/)
  12. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 Update. A U.S. Public Health Service Report. *Am J Prev Med.* 2008;35(2):158-176. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2008.04.009>
  13. de Granda-Orive JI, Pascual-Lledó JF, Asensio-Sánchez S, Solano-Reina S, García-Rueda M, Martínez-Muñiz M, et al. Is the motivation to quit smoking a predictor of abstinence maintenance? *Tob Prev Cessat.* 2021;30(7):48. Available in: <http://www.tobaccopreventioncessation.com/Is-the-motivation-to-quit-smoking-a-predictor-of-abstinence-maintenance-,136506,0,2.html>
  14. Hendricks PS, Wood SB, Baker MR, Delucchi KL, Hall SM. The smoking abstinence questionnaire: measurement of smokers' abstinence-related expectancies. *Addiction.* 2011;106(4):716-728. Available in: [/pmc/articles/PMC3348861/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/213348861/)
  15. Shiffman S, Waters AJ, Hickcox M. The nicotine dependence syndrome scale: A multidimensional measure of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res.* 2004;6(2):327-348. <https://doi.org/10.1080/1462220042000202481>
  16. Sharma MK, Sharma P. Need for validation of Fagerstrom test for nicotine dependence in Indian context: implications for nicotine replacement therapy. *Indian J Psychol Med.* 2016;38(2):105. Available in: [/pmc/articles/PMC4820547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2820547/)
  17. Paz-Ballesteros WC, Zavala-Arciniega L, Gutiérrez-Torres DS, Ponciano-Rodríguez G, Reynales-Shigematsu LM. Evaluación de la dependencia física y psicológica al tabaco en fumadores mexicanos adultos, Encodat 2016. *Salud Publica Mex.* 2019;61(2):136-146. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/9858>
  18. Villalobos-Gallegos L, Marín-Navarrete R, Templos-Núñez L, Rosendo-Robles A. Nicotine craving questionnaire (CCN): psychometric properties on Mexican population. *Salud Ment.* 2012;35(4):273-277. Available in: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0185-33252012000400002&lng=es&nrm=iso&tng=en](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0185-33252012000400002&lng=es&nrm=iso&tng=en)
  19. Germeroth LJ, Wray JM, Gass JC, Tiffany ST. Diagnostic utility of craving in predicting nicotine dependence: impact of craving content and item stability. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(12):1988-1995. Available in: [/pmc/articles/PMC3819973/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2419973/)
  20. Baker TB, Breslau N, Covey L, Shiffman S. DSM criteria for tobacco use disorder and tobacco withdrawal: a critique and proposed revisions for DSM-5. *Addiction (Abingdon, England).* 2012;107(2):263. Available in: [/pmc/articles/PMC3246568/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246568/)
  21. Roberts C. The implications of noncompliance for randomized trials with partial nesting due to group treatment. *Stat Med.* 2020;40(2):349-368. <https://doi.org/10.1002/sim.8778>
  22. Balmford J, Borland R, Burney S. The role of prior quitting experience in the prediction of smoking cessation. *Psychol Health.* 2010;25(8):911-924. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08870440902866878>
  23. Bailey SR, Bryson SW, Killen JD. Predicting successful 24-Hr quit attempt in a smoking cessation intervention. *Nicotine & Tobacco Research.* 2011;13(11):1092-1097. Available in: <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntr151>
  24. García-Gómez L, Hernández-Pérez A, Noe-Díaz V, Riesco-Miranda JA, Jiménez-Ruiz C. Smoking cessation treatments: current psychological and pharmacological options. *Rev Invest Clin.* 2019;71(1):7-16. Available in: <https://doi.org/10.24875/ric.18002629>
  25. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD006103. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158893/>
  26. Rigotti NA, Tindle HA, Regan S, Levy DE, Chang Y, Carpenter KM, et al. A post-discharge smoking-cessation intervention for hospital patients: helping hand 2 randomized clinical trial. *Am J Prev Med.* 2016;51(4):597-608. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.04.005>
  27. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD001292. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361496/>
  28. Ross L. Never give up encouraging patients to give up smoking. *Guidelines in Practice [Internet].* 2022. Available in: <https://www.guidelinesinpractice.co.uk/smoking-cessation/very-brief-advice-can-be-effective-in-encouraging-smokers-to-quit/337163.article>
  29. Asif A, Dailey H, Sheth HS, Petroulakis M. Enhancing hospitalists smoking cessation counseling and billing compliance by education intervention: a quality improvement project. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(5):612-618. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20009666.2021.1961380>

30. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5(5):CD001837. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592676/>
31. Sood A, Andoh J, Verhulst S, Ganesh M, Edson B, Hopkins-Price P. "Real-world" effectiveness of reactive telephone counseling for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Chest.* 2009;136(5):1229-1236. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19225061/>
32. Rutten LJF, Davis K, Squiers L, Augustson E, Blake K. Physician awareness and referral to national smoking cessation quitlines and web-based resources. *J Cancer Educ.* 2011;26(1):79. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126179/>
33. Matkin W, Ordóñez-Mena JM, Hartmann-Boyce J. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD002850. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31045250/>
34. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y, Dobson R. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD006611. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31638271/>
35. Rábade-Castedo C, de Granda-Orive JI, Riesco-Miranda JA, De Higes-Martínez E, Ramos-Pinedo Á, Cabrera-César E, et al. Clinical practice guideline of spanish society of pneumology and thoracic surgery (SEPAR) on pharmacological treatment of tobacco dependence 2023. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(10):651-661. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.024>
36. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, Japuntich S, Chang Y, Park ER, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(7):719-728. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25138333/>
37. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(5):CD000146. Available in: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub5/full>
38. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest.* 2007;131(2):446-452. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296646/>
39. Theodoulou A, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hajizadeh A, Lindson N. What is the best way to use nicotine replacement therapy to quit smoking? *Cochrane data base [Internet]. Cochrane Data Base.* 2023;6:CD013308. Available in: [https://www.cochrane.org/CD013308/TOBACCO\\_what-best-way-use-nicotine-replacement-therapy-quit-smoking](https://www.cochrane.org/CD013308/TOBACCO_what-best-way-use-nicotine-replacement-therapy-quit-smoking)
40. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD013308. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013308>
41. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(1):e002458. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093398/>
42. Farber HJ, Leone FT, Cruz-Lopes L, Eakin MN, Evins AE, Evers-Casey S, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. an official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(2):e5-e31. Available in: <http://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1164/rccm.202005-1982ST>
43. Chantix® (varenicline tartrate) Adverse Reactions | Pfizer Medical Information - US [Internet]. Available in: <https://www.pfizermedicalinformation.com/chantix/adverse-reactions>
44. Raich A, Ballbe M, Nieva G, Cano M, Fernandez T, Bruguera E, et al. Safety of varenicline for smoking cessation in psychiatric and addicts patients. *Subst Use Misuse.* 2016;51(5):649-657. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050328/>
45. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016;387(10037):2507-2520. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27116918/>
46. Simon JA, Duncan C, Huggins J, Solkowitz S, Carmody TP. Sustained-release bupropion for hospital-based smoking cessation: a randomized trial. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(6):663-669. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntp047>
47. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev.* 2003;22(2):203-220. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1080/09595230100100642>
48. Kinalp C, Kurultak I, Ceri M, Keskinel I. Serum creatinine elevation caused by bupropion. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;126(3-4):138-139. <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0466-4>
49. Rigotti NA. Cytisine--a tobacco treatment hiding in plain sight. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2429-2430. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517710/>
50. Jeong SH. Cytisine Pharmacokinetics and Dose Response (C-DRAKS 3 and C-DRAKS 4) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2019;49(11):1332-1337. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585024>
51. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of cytosine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(1):56-64. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781643>
52. Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ.* 2018;190(19):e596. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305953578/>
53. Jeong SH, Sheridan J, Bullen C, Newcombe D, Walker N, Tingle M. Ascending single dose pharmacokinetics of cytosine in healthy adult smokers. *Xenobiotica.* 2018;49(11):1332-1337. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00498254.2018.1557760>
54. Manual 32. Manejo diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en la práctica clínica diaria by SEPAR - Issuu [Internet]. 2015. Disponible en: [https://issuu.com/separ/docs/manual\\_32](https://issuu.com/separ/docs/manual_32)
55. Tian J, Venn A, Otahal P, Gall S. The association between quitting smoking and weight gain: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2015;16(10):883-901. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114839/>
56. Japuntich SJ, Regan S, Viana J, Tymoszczuk J, Reyden M, Levy DE, et al. Comparative effectiveness of post-discharge interventions for hospitalized smokers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13(1):1-13. Available in: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-13-124>





# Tuberculosis y vacuna BCG: papel de las células NK en la respuesta inmune

## Tuberculosis and BCG vaccine: role of NK cells in the immune response

Edwin Uriel Rojas-Valles,<sup>\*‡</sup> Roberto Carlos Antonio-Pablo,<sup>§</sup> María Teresa Herrera-Barrios<sup>‡</sup>

\*Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

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

§Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** La inmunidad innata es la primera línea de defensa del sistema inmune y se caracteriza por la respuesta rápida contra agentes infecciosos a través del reconocimiento de los patrones moleculares. Dentro de las células de la inmunidad innata se encuentran las células asesinas naturales, las cuales, muestran actividad citotóxica contra células infectadas o transformadas. Tienen receptores de activación, inhibición y de citotoxicidad natural que permiten su activación causando la liberación de perforinas, granzimas B y granzimas contenidas en sus gránulos citoplasmáticos que participan en la eliminación de las células blanco. Además, las células asesinas naturales son fuente de citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-2 y GM-CSF. Son fuente importante de IFN- $\gamma$ , el cual, promueve la activación de los mecanismos bactericidas de los macrófagos en la defensa contra patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* causante de la tuberculosis. La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que representa un problema de salud a nivel mundial y la única medida preventiva es la vacuna BCG que generalmente se aplica al nacimiento. Se ha reportado que las células asesinas naturales participan en la inmunidad contra la tuberculosis, así como en la protección conferida por BCG. El objetivo de esta revisión es destacar los hallazgos más importantes sobre el papel de las células asesinas naturales en la tuberculosis y en respuesta a la vacunación con BCG en humanos y animales, lo que puede abrir un panorama más amplio para proponer nuevas medidas preventivas o terapias contra la tuberculosis, infecciones o cáncer.

**Palabras clave:** células NK, tuberculosis, vacuna BCG, inmunidad innata, inmunidad entrenada.

**ABSTRACT.** The innate immune is the first line of defense of the immune system and is characterized by the rapid response against infectious agents through the recognition of molecular patterns. Within the cells of innate immunity are natural killer cells, which show cytotoxic activity against infected or transformed cells. They have activation, inhibition and natural cytotoxicity receptors that allow their activation, causing the release of perforins, granzymes B and granzymes contained in their cytoplasmic granules which participate in the elimination of target cells. Furthermore, natural killer are a source of cytokines such as IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-2 and GM-CSF. They are important source of IFN- $\gamma$  which promotes the activation of bactericidal mechanisms in macrophages in defense against intracellular pathogens such as *Mycobacterium tuberculosis*, which causes tuberculosis. Tuberculosis is an infectious disease that represents a global health problem, and the only preventive measure is the BCG vaccine, which is generally applied at birth. Natural killer cells have been reported to participate in immunity against tuberculosis, as well as in the protection conferred by BCG. The objective of this review is to highlight the most important findings on the role of natural killer cells in tuberculosis and in response to BCG vaccination in humans and animals, which may open a broader panorama to propose new preventive measures or therapies against tuberculosis, infections or cancer.

**Keywords:** NK cells, tuberculosis, BCG vaccine, innate immunity, trained immunity.

### Correspondencia:

**Dra. María Teresa Herrera-Barrios**

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

**Correo electrónico:** teresa\_herrera@iner.gob.mx

Recibido: 04-VI-2024; aceptado: 04-VII-2024

**Citar como:** Rojas-Valles EU, Antonio-Pablo RC, Herrera-Barrios MT. Tuberculosis y vacuna BCG: papel de las células NK en la respuesta inmune. *Neumol Cir Torax.* 2024; 83 (2):143-152. <https://dx.doi.org/10.35366/119284>

Artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Abreviaturas:**

- Ag = Antígenos  
 BCG = Bacilo de Calmette y Guérin  
 DC = Célula dendrítica (*dendritic cell*)  
 GM-CSF = Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*)  
 HLA = Antígenos de leucocitos humanos (*human leucocyte antigens*)  
 IFN- $\gamma$  = Interferón gamma  
 IL = Interleucina  
 KIR = *Killer Inhibitory Receptor*  
*M. bovis* = *Mycobacterium bovis*  
 MHC = Complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*)  
*M. tuberculosis* = *Mycobacterium tuberculosis*  
 NK = Células asesinas naturales (*natural killer*)  
 OMS = Organización Mundial de la Salud  
 PRR = Receptores de reconocimiento de patrones (*pattern recognition receptors*)  
 TBL = Tuberculosis latente  
 TBP = Tuberculosis pulmonar  
 TLR = Receptores tipo Toll (*toll-like receptors*)  
 TNF- $\alpha$  = Factor de necrosis tumoral alfa

**INTRODUCCIÓN**

Todos los seres vivos tienen un sistema inmune que los protege de patógenos que pueden causar enfermedad. Involucra a diversas estirpes celulares con funciones específicas en la defensa del hospedero. Las células NK participan en la defensa en la tuberculosis y es importante conocer su función en la infección y como parte de la respuesta a una vacuna como BCG.

**Tuberculosis**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *M. tuberculosis*, constituyendo un problema de salud pública a nivel mundial. Es la segunda causa de muerte por un solo agente infeccioso, después de la COVID-19; y se ha estimado que la cuarta parte de la población mundial se encuentra infectada.<sup>1</sup> En el 2022 la OMS reportó 10.3 millones de nuevos casos y 1.3 millones de muertes por tuberculosis.<sup>1</sup>

Se transmite por vía aérea, cuando una persona con TBP expulsa las micobacterias a través de la tos o estornudos; éstas se mantienen suspendidas en el medio ambiente y son inhaladas por otras personas y el destino de la infección estará determinada por la inmunidad de la persona y la virulencia de la micobacteria. Cuando *M. tuberculosis* llega a los alvéolos pulmonares es fagocitada principalmente por los macrófagos residentes, iniciando la producción de citocinas y la migración de monocitos al sitio de infección, donde se diferenciarán a macrófagos. Sin embargo, *M. tuberculosis* también es fagocitada por las DC que migran a los nódulos linfáticos del tórax

para presentar los Ag micobacterianos a las células T *naïve*, proliferando y diferenciándose a células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> antígeno-específicas. Estas células migran al sitio de infección, rodeando a las células infectadas y no infectadas en el pulmón, formando parte de la estructura multicelular denominada granuloma. Se ha especulado que el granuloma previene y contiene la diseminación de *M. tuberculosis* a sitios extrapulmonares, pero también se ha considerado como un nicho que aprovechan las micobacterias para persistir en el hospedero.<sup>2</sup>

La mayoría de las personas infectadas (90-95%) controlan la infección y presentan TBL, caracterizada por no presentar signos o síntomas de tuberculosis y no ser contagiosos, pero producen interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en respuesta a Ag micobacterianos (IGRA positivos). Sin embargo, 5-10% desarrollan la TBP activa en un período de dos años, asociado a factores que reducen la respuesta inmune como son: desnutrición, infección con VIH, sistema inmune comprometido, tabaquismo, alcoholismo y diabetes mellitus.<sup>3-6</sup>

*Inmunidad innata*

En el pulmón, las células de la inmunidad innata representan la primera línea de defensa cuando *M. tuberculosis* llega a los alvéolos pulmonares. Los macrófagos, DC, neutrófilos y células NK interactúan con la micobacteria para tratar de controlar la infección y prevenir la enfermedad.<sup>7</sup> Sin embargo, *M. tuberculosis* puede infectar a las células y replicarse para persistir en el hospedero utilizando sus mecanismos de evasión, como son: 1) alterar la biogénesis del fagosoma-lisosoma, 2) producir componentes (PtpA, 1-TbAd y MarP) para neutralizar y tolerar el ambiente ácido del fagosoma, 3) causar la ruptura de la membrana fagosomal para escapar al citosol y tener acceso a los nutrientes utilizando el sistema de secreción ESX-1, 4) causar la ruptura de la membrana plasmática para infectar a las células cercanas, e 5) inhibir la activación del inflamósoma, piroptosis y autofagia.<sup>8</sup>

*Reconocimiento de M. tuberculosis*

Las células de la inmunidad innata reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos de *M. tuberculosis* a través de sus PRR, como: lectinas tipo C (receptores de manosas, DC-SIGN, dectina-1, dectina-2 y Mincle); receptores tipo NOD; receptores del complemento (CR3); colectinas (proteínas surfactantes A y D, lectina unida a manosa); receptores scavenger (MARCO, SR-A1, CD36, SR-B1); receptores Fc (Fc $\gamma$ R); receptores de membrana anclados a glicofosfatidil-inositol (CD14); y receptores tipo Toll (TLR-2, TLR-4 y TLR-9).<sup>9</sup>

Particularmente, se han descrito diferentes PRR de las células de la inmunidad innata que reconocen Ag de *M.*

tuberculosis (Tabla 1A), lo que permite la fagocitosis y/o defensa del hospedero a través de la producción de citocinas (IL-1β, IL-6, TNF-α), autofagia y activación del inflamósoma.<sup>9</sup>

*Antígenos micobacterianos que modifican la respuesta inmune*

*M. tuberculosis* tiene componentes que favorecen o inhiben los mecanismos de defensa en el hospedero como la fagocitosis, autofagia, apoptosis e inflamósoma (Tabla 1B).<sup>10</sup>

**Vacuna BCG**

En 1908 Léon Charles Albert Calmette y Jean-Marie Camille Guérin iniciaron la atenuación de *M. bovis* aislada en 1902 de una vaca tuberculosa y generaron la vacuna de carácter vivo-atenuado contra la tuberculosis.<sup>11,12</sup> Hicieron 231 pases seriados de *M. bovis* durante 13 años, hasta que en 1921 obtuvieron la cepa *M. bovis* BCG (Bacilo de Calmette y Guérin), que confirió protección contra la tuberculosis en cobayos.<sup>11-13</sup>

En 1921, la vacuna BCG se aplicó por primera vez en un niño expuesto a los bacilos de la tuberculosis, demostrándose que después de dos años de exposición constante no presentaba lesiones e indicios de tuberculosis.<sup>11,14</sup> Por lo que, a partir de 1924 esta vacuna se distribuyó a 20 países para su aplicación por recomendación de la OMS.<sup>12,15</sup>

Los estudios genómicos han demostrado que la cepa BCG carece de la región de diferencia-1 (RD-1) presente en *M. tuberculosis* y *M. bovis*.<sup>13</sup> En esta región se encuentran los genes que codifican proteínas involucradas en el sistema de secreción (Rv3876, Rv3877 y Rv3878) y los factores de virulencia importantes en la patogenia de la enfermedad (Rv3871, PE35, PPE68, Rv2879c, CFP-10 y ESAT-6).<sup>11,13,16-20</sup>

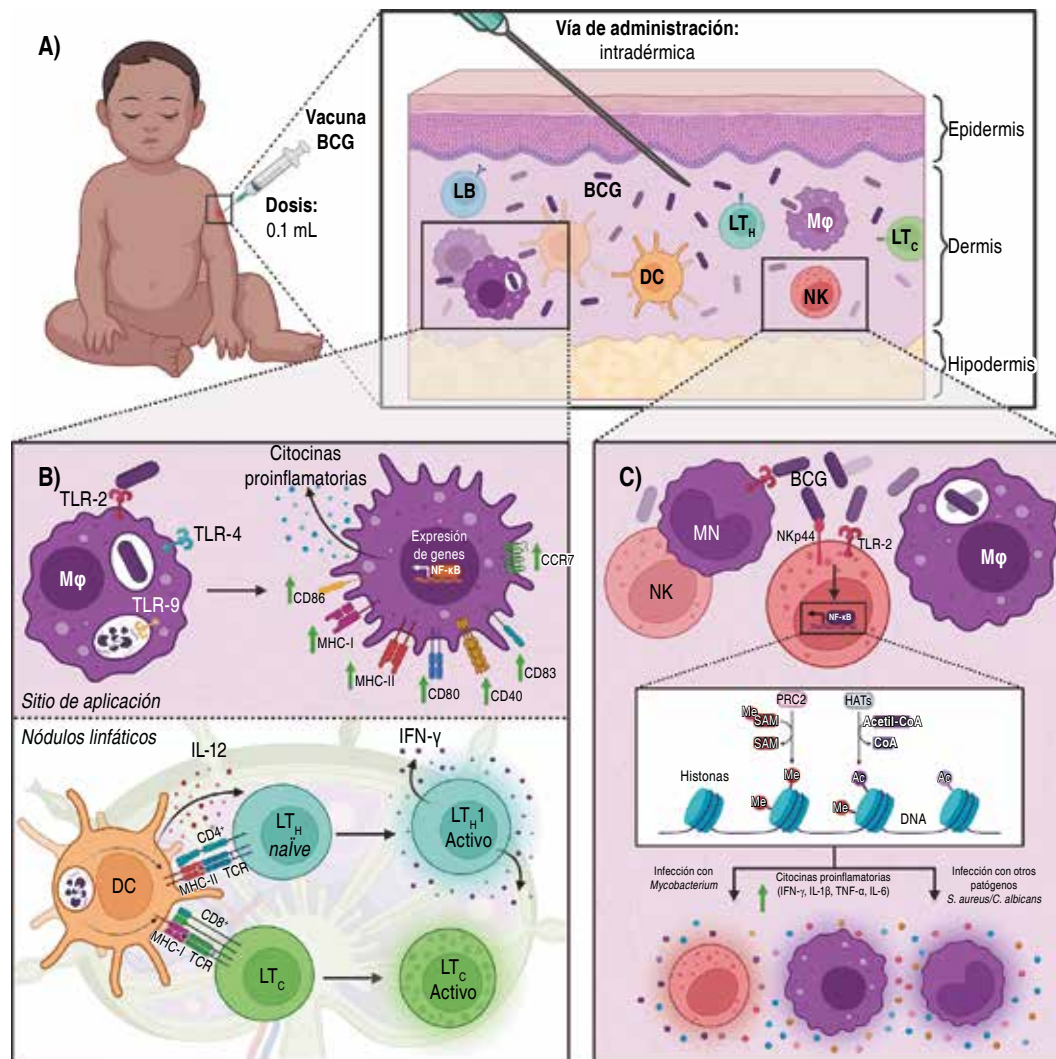
*Inmunidad innata hacia BCG*

La vacuna BCG se aplica intradérmicamente causando una reacción inmune local (Figura 1A), que se inicia por el reconocimiento de los bacilos por los macrófagos y las DC, las cuales, aumentan la expresión de moléculas del MHC de clase I y clase II, moléculas coestimuladoras

**Tabla 1:** Receptores de las células de la inmunidad innata y efecto de los componentes de *M. tuberculosis*.

A) Receptores de las células de inmunidad innata y sus ligandos micobacterianos.		
Célula	Receptor	Antígenos de <i>M. tuberculosis</i>
Macrófago	TLRs RM CD91, calreticulina	LM, LAM, ManLAM, PIM, Hsp60/65, DNA y RNA LAM ManLAM, MBL
DC	TLRs DC-SIGN	LM, LAM, ManLAM, PIM, Hsp60/65, DNA, RNA ManLAM
NK	NKp44 NKp46 NKp30 NKG2D TLR-2	MA, mAPG, AG <i>M. bovis</i> BCG  <i>M. bovis</i> BCG PG
B) Efecto de los antígenos de <i>M. tuberculosis</i> sobre los mecanismos de defensa.		
Mecanismo de defensa	Antígeno que favorece	Antígeno que inhibe
Fagocitosis	PPE57	PIMs, ManLAM, PKG, PtpA, EIS
Autofagia	ESAT-6, c-di-AMP	EIS, SapM, LrpG, PDIM
Apoptosis	LpqH, PE_PGSR3 3, ESAT- 6, OppD, PstS1, Rv0183, Rv0901, PE9/PE10, Mce4A	PtpA, NuoG, PknE, SecA2, SodA, SigH, MPT64, Rv3354
Inflamósoma	EsxA, Mtb DNA	Zmp1

AG = arabinogalactano. c-di-AMP = cyclic di-adenosine monophosphate. DC = células dendríticas. EIS = enhanced intracellular survival. ESAT-6 = early secreted antigenic target of 6 kDa. LAM = lipoarabinomanano. LM = lipomanano. LrpG = leucine-responsive regulatory protein G. MA = ácidos micólicos. ManLAM = lipoarabinomanano monosilado. mAPG = micolil-arabinogalactan-peptidoglicano. MBL = lectina unida a manosa. Mce4A = mammalian cell entry complex 4A. MPT64 = *M. tuberculosis* Protein 64. NK = natural killers. NuoG = subunit of NADH dehydrogenase type I. OppD = oligopeptide permease D. PDIM = phthiocerol dimycocerosates. PE9/PE10 = protein proline-glutamate 9/10. PG = peptidoglicano. PIM = fosfatidil inositol manósido. PKG = protein kinase G. PknE = protein kinase E. PPE57 = protein proline-proline-glutamate 57. PstS1 = phosphate-specific transport substrate binding protein-1. PtpA = protein tyrosine phosphatase. RM = receptor de manosa. SapM = secretory acid phosphatase. SigH = Sigma factor H. TLR = receptores tipo Toll. Zmp1 = zinc metalloprotease.



**Figura 1:** Inmunidad generada hacia la vacuna BCG. **A)** La vacuna BCG se aplica vía intradérmica y las células del sistema inmune interactúan con las micobacterias. **B)** Los M $\phi$  reconocen componentes de BCG a través de sus receptores TLR-2, TLR-4 y TLR-9 y producen citocinas proinflamatorias, aumentan la expresión de las moléculas MHC-I y MHC-II, moléculas coestimuladoras (CD86, CD80, CD83, CD40) y CCR7. Por otro lado, las células dendríticas (DC) migran a los nódulos linfáticos y presentan los antígenos (Ag) de BCG acoplados a las moléculas MHC, a los LT<sub>H</sub> y LT<sub>C</sub>, favoreciendo la producción de IL-12 e IFN- $\gamma$ . **C)** Las células NK, M $\phi$  y los monocitos reconocen a BCG y generan inmunidad entrenada por las modificaciones epigenéticas que involucran las enzimas: PRC2 (con actividad metiltransferasa en la histona H3, utilizando S-adenosil metionina [SAM-Me] como sustrato) y HAT (con actividad acetiltransferasas en las histonas, utilizando acetil-CoA como sustrato). Permitiendo la producción rápida de citocinas proinflamatorias ante la reinfección con *Mycobacterium*, o patógenos no relacionados (*S. aureus* o *C. albicans*).

Creado con BioRender.com, NC26TGYXTT.

Ag = antígenos. BCG = vacuna *M. bovis* BCG. CCR-7 = receptor de la quimiocina 7. DC = célula dendrítica. LT<sub>C</sub> = linfocitos T citotóxicos. LT<sub>H</sub> = linfocitos T cooperadores. MHC = complejo principal de histocompatibilidad. M $\phi$  = macrófagos. NK = células NK. TLR = receptores tipo Toll.

(CD40, CD80, CD83 y CD86) y el receptor de la quimiocina 7 (CCR7); favoreciendo la migración a los nódulos linfáticos y el procesamiento y presentación de Ag a las células T.<sup>12,21</sup> Por otra parte, los macrófagos reconocen, fagocitan y degradan a BCG activando diferentes PRR como TLR-2, TLR-4 y TLR-9; lo que estimula la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  y MCP-1), favoreciendo una respuesta T<sub>H</sub>1 que

involucra a las células T CD4<sup>+</sup> y, además, la activación de células T CD8<sup>+</sup>.<sup>12</sup> Esta respuesta se caracteriza por la producción de IFN- $\gamma$ , una citocina crucial en la protección contra patógenos intracelulares como *M. tuberculosis*, debido a que activa los mecanismos bactericidas de los macrófagos (Figura 1B).<sup>12</sup>

Esta vacuna también induce inmunidad entrenada no específica (Figura 1C), basada en la reprogramación epi-



genética en los monocitos, macrófagos y células NK. De manera que las células responden con rapidez y fuerza a infecciones secundarias por *Mycobacterium* e incluso hacia diferentes patógenos.<sup>12,15</sup> Esta reprogramación epigenética se lleva a cabo en las histonas por metilación, acetilación, desaminación e isomerización de prolina en los sitios promotores de genes que codifican para citocinas proinflamatorias.<sup>12</sup> Por lo que las células NK producen citocinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) en respuesta a patógenos relacionados o no con BCG, después de dos a 12 semanas posvacunación.<sup>15</sup>

Si bien se ha sugerido que las células NK son cruciales en la protección cruzada contra otros patógenos que induce BCG, no se ha descrito su importancia en respuesta a la vacuna BCG. Por lo que, más adelante describiremos los reportes recientes.

### Células NK

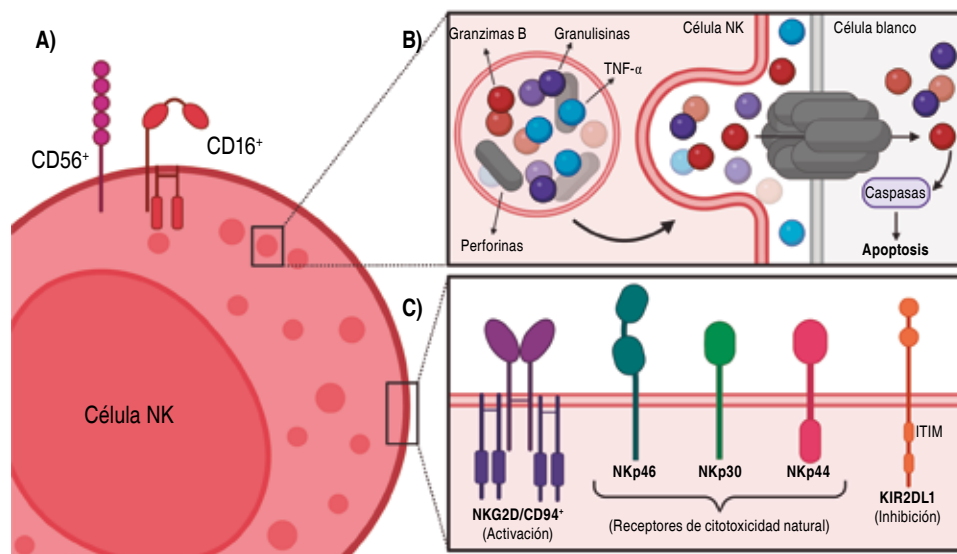
Pertencen al linaje linfóide y tienen actividad citotóxica contra células infectadas (virus, bacterias o parásitos) o tumorales.<sup>22,23</sup> Fueron descritas por primera vez en los años 70, y en la actualidad se reconoce su importancia en la inmunidad innata.<sup>24</sup> Son clasificadas dentro de las células linfoides innatas, aunque bajo determinadas circunstancias muestran características adaptativas y de memoria. Forman parte de la primera línea de defensa que participa en el reconocimiento y eliminación de células infectadas

o transformadas; además, producen IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y quimiocinas como MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  e IL-8.<sup>25-27</sup> Se localizan principalmente en la sangre (5-20% de los linfocitos circulantes en humanos) y los nódulos linfáticos, así como en la piel, intestino, hígado y pulmones.<sup>22,28</sup>

### Origen y morfología

Se originan en la médula ósea a partir de una célula madre hematopoyética pluripotencial (CD34<sup>+</sup>), que dará origen a un progenitor linfóide. El proceso de diferenciación y maduración inicia cuando el progenitor linfóide deriva en un biopotencial T/NK que mediado por IL-12, IL-7 e IL-15 y los factores de transcripción eomesodermina (EOMES), E4BP4, Id2, BLIMP y T-bet guiarán el desarrollo a una célula NK inmadura hasta una NK madura. Estas células expresan marcadores específicos en la superficie (CD56<sup>+</sup> y CD16<sup>+</sup>) (Figura 2A) que permiten diferenciarlas de las células T (CD3<sup>+</sup>) y B (CD19<sup>+</sup>). Se han descrito dos subpoblaciones de acuerdo con su maduración: CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> (90% en sangre periférica) y CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>, éstas últimas mostrando mayor citotoxicidad.<sup>29-32</sup>

Las células NK son células granulares (10 a 15  $\mu$ m) con poco retículo endoplasmático rugoso, mitocondrias y ribosomas libres. Se caracterizan por contener gránulos citoplasmáticos que contienen enzimas citolíticas como: perforinas, granzima B, granzima A, granzima C, granzima D, granzima E, granzima F, granzima G, granzima H, granzima I, granzima J, granzima K, granzima L, granzima M, granzima N, granzima O, granzima P, granzima Q, granzima R, granzima S, granzima T, granzima U, granzima V, granzima W, granzima X, granzima Y, granzima Z, granzima AA, granzima AB, granzima AC, granzima AD, granzima AE, granzima AF, granzima AG, granzima AH, granzima AI, granzima AJ, granzima AK, granzima AL, granzima AM, granzima AN, granzima AO, granzima AP, granzima AQ, granzima AR, granzima AS, granzima AT, granzima AU, granzima AV, granzima AW, granzima AX, granzima AY, granzima AZ, granzima BA, granzima BB, granzima BC, granzima BD, granzima BE, granzima BF, granzima BG, granzima BH, granzima BI, granzima BJ, granzima BK, granzima BL, granzima BM, granzima BN, granzima BO, granzima BP, granzima BQ, granzima BR, granzima BS, granzima BT, granzima BU, granzima BV, granzima BW, granzima BX, granzima BY, granzima BZ, granzima CA, granzima CB, granzima CC, granzima CD, granzima CE, granzima CF, granzima CG, granzima CH, granzima CI, granzima CJ, granzima CK, granzima CL, granzima CM, granzima CN, granzima CO, granzima CP, granzima CQ, granzima CR, granzima CS, granzima CT, granzima CU, granzima CV, granzima CW, granzima CX, granzima CY, granzima CZ, granzima DA, granzima DB, granzima DC, granzima DD, granzima DE, granzima DF, granzima DG, granzima DH, granzima DI, granzima DJ, granzima DK, granzima DL, granzima DM, granzima DN, granzima DO, granzima DP, granzima DQ, granzima DR, granzima DS, granzima DT, granzima DU, granzima DV, granzima DW, granzima DX, granzima DY, granzima DZ, granzima EA, granzima EB, granzima EC, granzima ED, granzima EE, granzima EF, granzima EG, granzima EH, granzima EI, granzima EJ, granzima EK, granzima EL, granzima EM, granzima EN, granzima EO, granzima EP, granzima EQ, granzima ER, granzima ES, granzima ET, granzima EU, granzima EV, granzima EW, granzima EX, granzima EY, granzima EZ, granzima FA, granzima FB, granzima FC, granzima FD, granzima FE, granzima FF, granzima FG, granzima FH, granzima FI, granzima FJ, granzima FK, granzima FL, granzima FM, granzima FN, granzima FO, granzima FP, granzima FQ, granzima FR, granzima FS, granzima FT, granzima FU, granzima FV, granzima FW, granzima FX, granzima FY, granzima FZ, granzima GA, granzima GB, granzima GC, granzima GD, granzima GE, granzima GF, granzima GG, granzima GH, granzima GI, granzima GJ, granzima GK, granzima GL, granzima GM, granzima GN, granzima GO, granzima GP, granzima GQ, granzima GR, granzima GS, granzima GT, granzima GU, granzima GV, granzima GW, granzima GX, granzima GY, granzima GZ, granzima HA, granzima HB, granzima HC, granzima HD, granzima HE, granzima HF, granzima HG, granzima HH, granzima HI, granzima HJ, granzima HK, granzima HL, granzima HM, granzima HN, granzima HO, granzima HP, granzima HQ, granzima HR, granzima HS, granzima HT, granzima HU, granzima HV, granzima HW, granzima HX, granzima HY, granzima HZ, granzima IA, granzima IB, granzima IC, granzima ID, granzima IE, granzima IF, granzima IG, granzima IH, granzima II, granzima IJ, granzima IK, granzima IL, granzima IM, granzima IN, granzima IO, granzima IP, granzima IQ, granzima IR, granzima IS, granzima IT, granzima IU, granzima IV, granzima IW, granzima IX, granzima IY, granzima IZ, granzima JA, granzima JB, granzima JC, granzima JD, granzima JE, granzima JF, granzima JG, granzima JH, granzima JI, granzima JJ, granzima JK, granzima JL, granzima JM, granzima JN, granzima JO, granzima JP, granzima JQ, granzima JR, granzima JS, granzima JT, granzima JU, granzima JV, granzima JW, granzima JX, granzima JY, granzima JZ, granzima KA, granzima KB, granzima KC, granzima KD, granzima KE, granzima KF, granzima KG, granzima KH, granzima KI, granzima KJ, granzima KK, granzima KL, granzima KM, granzima KN, granzima KO, granzima KP, granzima KQ, granzima KR, granzima KS, granzima KT, granzima KU, granzima KV, granzima KW, granzima KX, granzima KY, granzima KZ, granzima LA, granzima LB, granzima LC, granzima LD, granzima LE, granzima LF, granzima LG, granzima LH, granzima LI, granzima LJ, granzima LK, granzima LL, granzima LM, granzima LN, granzima LO, granzima LP, granzima LQ, granzima LR, granzima LS, granzima LT, granzima LU, granzima LV, granzima LW, granzima LX, granzima LY, granzima LZ, granzima MA, granzima MB, granzima MC, granzima MD, granzima ME, granzima MF, granzima MG, granzima MH, granzima MI, granzima MJ, granzima MK, granzima ML, granzima MM, granzima MN, granzima MO, granzima MP, granzima MQ, granzima MR, granzima MS, granzima MT, granzima MU, granzima MV, granzima MW, granzima MX, granzima MY, granzima MZ, granzima NA, granzima NB, granzima NC, granzima ND, granzima NE, granzima NF, granzima NG, granzima NH, granzima NI, granzima NJ, granzima NK, granzima NL, granzima NM, granzima NN, granzima NO, granzima NP, granzima NQ, granzima NR, granzima NS, granzima NT, granzima NU, granzima NV, granzima NW, granzima NX, granzima NY, granzima NZ, granzima OA, granzima OB, granzima OC, granzima OD, granzima OE, granzima OF, granzima OG, granzima OH, granzima OI, granzima OJ, granzima OK, granzima OL, granzima OM, granzima ON, granzima OO, granzima OP, granzima OQ, granzima OR, granzima OS, granzima OT, granzima OU, granzima OV, granzima OW, granzima OX, granzima OY, granzima OZ, granzima PA, granzima PB, granzima PC, granzima PD, granzima PE, granzima PF, granzima PG, granzima PH, granzima PI, granzima PJ, granzima PK, granzima PL, granzima PM, granzima PN, granzima PO, granzima PP, granzima PQ, granzima PR, granzima PS, granzima PT, granzima PU, granzima PV, granzima PW, granzima PX, granzima PY, granzima PZ, granzima QA, granzima QB, granzima QC, granzima QD, granzima QE, granzima QF, granzima QG, granzima QH, granzima QI, granzima QJ, granzima QK, granzima QL, granzima QM, granzima QN, granzima QO, granzima QP, granzima QQ, granzima QR, granzima QS, granzima QT, granzima QU, granzima QV, granzima QW, granzima QX, granzima QY, granzima QZ, granzima RA, granzima RB, granzima RC, granzima RD, granzima RE, granzima RF, granzima RG, granzima RH, granzima RI, granzima RJ, granzima RK, granzima RL, granzima RM, granzima RN, granzima RO, granzima RP, granzima RQ, granzima RR, granzima RS, granzima RT, granzima RU, granzima RV, granzima RW, granzima RX, granzima RY, granzima RZ, granzima SA, granzima SB, granzima SC, granzima SD, granzima SE, granzima SF, granzima SG, granzima SH, granzima SI, granzima SJ, granzima SK, granzima SL, granzima SM, granzima SN, granzima SO, granzima SP, granzima SQ, granzima SR, granzima SS, granzima ST, granzima SU, granzima SV, granzima SW, granzima SX, granzima SY, granzima SZ, granzima TA, granzima TB, granzima TC, granzima TD, granzima TE, granzima TF, granzima TG, granzima TH, granzima TI, granzima TJ, granzima TK, granzima TL, granzima TM, granzima TN, granzima TO, granzima TP, granzima TQ, granzima TR, granzima TS, granzima TT, granzima TU, granzima TV, granzima TW, granzima TX, granzima TY, granzima TZ, granzima UA, granzima UB, granzima UC, granzima UD, granzima UE, granzima UF, granzima UG, granzima UH, granzima UI, granzima UJ, granzima UK, granzima UL, granzima UM, granzima UN, granzima UO, granzima UP, granzima UQ, granzima UR, granzima US, granzima UT, granzima UY, granzima UZ, granzima VA, granzima VB, granzima VC, granzima VD, granzima VE, granzima VF, granzima VG, granzima VH, granzima VI, granzima VJ, granzima VK, granzima VL, granzima VM, granzima VN, granzima VO, granzima VP, granzima VQ, granzima VR, granzima VS, granzima VT, granzima VU, granzima VV, granzima VW, granzima VX, granzima VY, granzima VZ, granzima WA, granzima WB, granzima WC, granzima WD, granzima WE, granzima WF, granzima WG, granzima WH, granzima WI, granzima WJ, granzima WK, granzima WL, granzima WM, granzima WN, granzima WO, granzima WP, granzima WQ, granzima WR, granzima WS, granzima WT, granzima WU, granzima WV, granzima WW, granzima WX, granzima WY, granzima WZ, granzima XA, granzima XB, granzima XC, granzima XD, granzima XE, granzima XF, granzima XG, granzima XH, granzima XI, granzima XJ, granzima XK, granzima XL, granzima XM, granzima XN, granzima XO, granzima XP, granzima XQ, granzima XR, granzima XS, granzima XT, granzima XU, granzima XV, granzima XW, granzima XX, granzima XY, granzima XZ, granzima YA, granzima YB, granzima YC, granzima YD, granzima YE, granzima YF, granzima YG, granzima YH, granzima YI, granzima YJ, granzima YK, granzima YL, granzima YM, granzima YN, granzima YO, granzima YP, granzima YQ, granzima YR, granzima YS, granzima YT, granzima YU, granzima YV, granzima YW, granzima YX, granzima YY, granzima YZ, granzima ZA, granzima ZB, granzima ZC, granzima ZD, granzima ZE, granzima ZF, granzima ZG, granzima ZH, granzima ZI, granzima ZJ, granzima ZK, granzima ZL, granzima ZM, granzima ZN, granzima ZO, granzima ZP, granzima ZQ, granzima ZR, granzima ZS, granzima ZT, granzima ZU, granzima ZV, granzima ZW, granzima ZX, granzima ZY, granzima ZZ.



**Figura 2:** Inmunobiología de las células NK. **A)** Las células NK expresan CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> que permiten su identificación. **B)** Tienen gran contenido de gránulos citoplasmáticos con enzimas citolíticas (perforina, granzima y la granzima, así como TNF- $\alpha$ ). Las perforinas favorecen la formación de poros en la membrana, permitiendo la entrada de las granzimas y granzima, las cuales activarán la vía de las caspasas e iniciarán la muerte celular por apoptosis. **C)** Las células NK tienen receptores de inhibición, activación y de citotoxicidad natural, involucrados en el reconocimiento de componentes de las células infectadas o tumorales para poder llevar a cabo la activación o inhibición de la secreción del contenido de sus gránulos.

**Tabla 2:** Receptores de activación e inhibición de las células NK.

Receptores de activación	Ligando	Referencia
NKG2C	HLA-E	34, 35
NKG2D	MIC (a y b) y ULBP (1-6)	34-36
NKG2E	HLA-E	34, 35
KIR2-DS1	HLA-C2 (lisina en posición 80)	34, 37
KIR2-DS2	HLA-C2 con péptido viral	34, 37
KIR3-D	HLA-F	34, 35
NKp30	B7-H6, HCMV-pp65, BAG6, sulfato de heparano	22, 34
NKp44	MLL5, hemaglutinina viral, PCNA, PDGF-DD	22, 34
NKp46	Factor P del complemento, hemaglutinina viral, sulfato de heparano	22, 34
NKp80	AICL	38
CD16	Sección del complejo de anticuerpos IgG	34, 35
CD94	HLA-E	34, 35
DNAM-1	CD155 y CD112	34, 38
Receptores de inhibición		
KIR2DL1	HLA-C2 (lisina en posición 80)	34
KIR2DL2/3	HLA-C1 (asparagina en posición 80) y HLA-C2 (lisina en posición 80)	34
KIR3DL1	HLA-A, HLA-Bw4	34
KIR3DL2	HLA-Aw3, HLA-Aw11	34
NKG2A	Péptido inhibitorio en HLA-E	34
NKRP1A	LLT1	34
KLRG1	Cadherinas	34
PD1	PDL1-L2	38

AICL = activating inducing ligand. BAG6 = scythe protein. HCMV = human cytomegalovirus. HLA = human leukocyte antigen. LLT1 = lectin-like transcript. MIC = class I chain-related protein. MLL5 = mixed lineage leukemia 5. PCNA= proliferating cell nuclear antigen. PDGF-DD = platelet-derived growth factor-DD. PDL1 = programmed death-ligand 1. ULBP= UL16-binding proteins.

### Receptores de las células NK

Estas células en la membrana tienen receptores que les permiten interactuar con otras células y así poder identificar las células infectadas o tumorales (Figura 2C). Poseen: a) receptores tipo lectina C: NKG2D/CD94, que reconocen a los Ag leucocitarios humanos E5 (HLA-E5); b) receptores de activación e inhibición KIR (*Killer Inhibitory Receptor*) que funcionan mediante la detección del aumento o disminución de las moléculas de HLA-I6; c) receptores de citotoxicidad natural, específicos de las células NK que incluyen receptores activadores como NKp30, NKp44 y NKp46; y d) el receptor CD16 (receptor Fc de baja afinidad de IgG, FcγIII) que participa en reconocimiento las células opsonizadas.<sup>22,31</sup> Algunos de los receptores activadores e inhibidores, así como sus ligandos se describen en la [Tabla 2](#).<sup>22,34-38</sup>

### Funciones

Son células efectoras innatas que participan en la respuesta contra patógenos, células infectadas o tumorales, además favorecen una respuesta inmune adaptativa.<sup>26,31,39</sup> Su activación citotóxica ocurre al contacto con células infectadas o tumorales que carecen del MCH-I, o el MHC-I está alterado. También pueden ser activadas con la IL-2, favo-

reciando su acción contra los tumores. Esta actividad citotóxica puede ser inhibida mediante el reconocimiento del MHC-I en células blanco, lo que evita la lisis celular.<sup>35,40,41</sup> Otra de sus funciones es la producción de citocinas (IFN-γ, IL-10, TNF-α, GM-CSF) después de su activación y posterior estimulación con la IL-12.<sup>35</sup>

Debido al perfil de citocinas que producen se pueden clasificar en: **NK1**, secretoras de IFN-γ, IL-10, TNF-α y GM-CSF; y **NK2**, secretoras de IL-5, IL-13, TNF-α y GM-CSF. La producción de IFN-γ es la más importante repercusión sobre el sistema inmune del hospedero ya que promueve los mecanismos bactericidas de los macrófagos, como la fagocitosis y la producción de IL-12 promoviendo la producción de IFN-γ y el desarrollo de la respuesta T<sub>H</sub>1; además modula la respuesta inmune de las células T y DC.<sup>26,31,35</sup>

### Papel de las células NK en la tuberculosis

Las células NK tienen capacidad citolítica que actúan en la etapa inicial de la infección sin restricción del MHC. Se ha descrito que la protección de las células NK contra infecciones por virus, bacterias y parásitos se basa en el reconocimiento de las células y su efecto citolítico, en la producción de IFN-γ, IL-12, IL-22, TNF-α y GM-CSF, y la secreción de proteínas citolíticas (perforina, granzimas y

granulinas). Llevan a cabo la lisis de monocitos y macrófagos humanos infectados con *M. tuberculosis* a través de la interacción con sus receptores de citotoxicidad natural de membrana NKp36 y NKG2D.<sup>42</sup> Existen componentes de *M. tuberculosis* que son reconocidos por receptores presentes en las células NK (Figura 3), tal es el caso de micolil-arabinogalactan-peptidoglicano (mAPG), ácidos micólicos (MA) y arabinogalactano (AG) que son ligandos del receptor NKp44; mientras que el peptidoglicano se une sólo a TLR-2. Durante la TBP y la tuberculosis meníngea en humanos, las células NK de sangre periférica se encuentran activadas al mostrar aumentado el marcador de activación CD69<sup>+</sup>, pero presentan una reducción significativa de los receptores NKp36 y NKG2D en la TBL y TBP en comparación con los sanos, lo que puede afectar el reconocimiento y control de *M. tuberculosis* (Figura 3).<sup>43</sup> Estas células pueden inhibir el crecimiento de *M. tuberculosis* H37Rv en macrófagos humanos infectados a través de la producción de IL-22 que favorece la fusión fagolisosomal, o bien por la degranulación de sus proteínas citolíticas (perforinas, granzimas y granulinas) (Figura 3), a través de la vía de las MAPS cinasas (ERK, JNK, p38) mediada por los receptores NKG2D.<sup>44,45</sup>

### Respuesta de las células NK en la vacunación con BCG

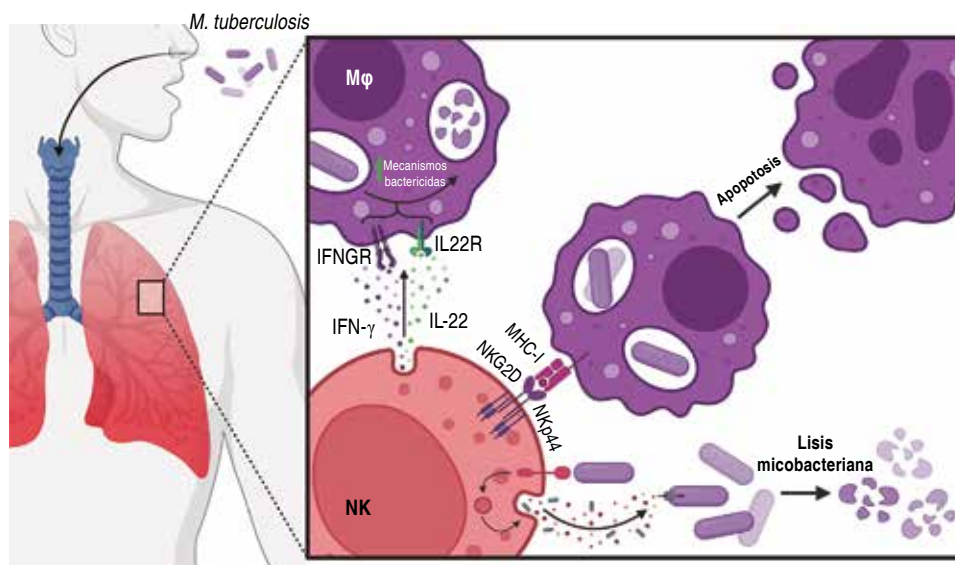
La respuesta de las células NK estimuladas por la vacuna BCG es considerada de mucho interés, ya que puede

provocar inmunidad cruzada contra distintos tipos de infecciones y diversos tipos de cáncer. Esto ha derivado en investigaciones utilizando modelos animales y, además, se ha evaluado la respuesta de estas células en humanos posterior a la vacunación con BCG.

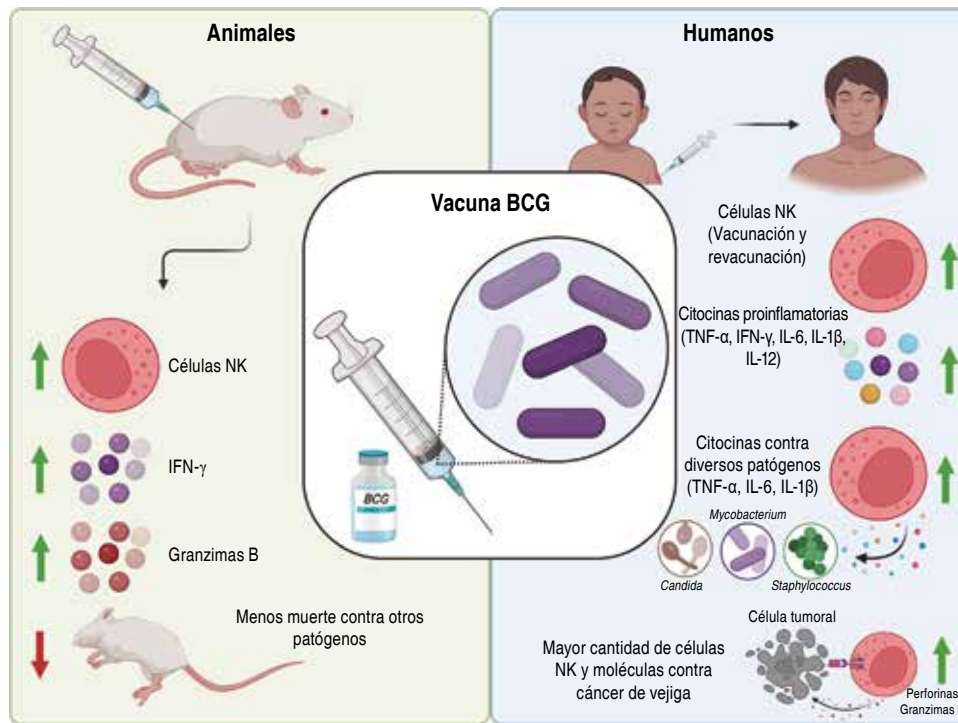
### Respuesta en modelo animal

Tras la inmunización de ratones con BCG, hay una activación de las células NK siendo productoras de IFN- $\gamma$ , lo que favorece la capacidad bactericida de los macrófagos.<sup>46</sup> Además, posvacunación hay migración de neutrófilos hacia la zona de infección para posteriormente producir IL-12 y TNF- $\alpha$  que servirán para estimular la migración, supervivencia y acción de las células NK como fuente de IFN- $\gamma$ . Esto favorece el aumento de las células NK en el sitio de infección y en los nódulos linfáticos, alcanzando el pico máximo de células en pulmón y bazo a los siete días; aunado a la producción de IFN- $\gamma$  a los cinco días.<sup>47,48</sup> La inmunidad generada por BCG en parte se debe a las células NK, ya que promueven la activación de células T<sub>H</sub>1. Algunas de las características de las células NK tratadas con BCG son el aumento en la expresión de granzimas B, los niveles de IFN- $\gamma$ , CD107 y CD11b, y la citotoxicidad contra células tumorales del tipo melanoma en el ratón (B16F10).<sup>46</sup>

Otros estudios han puesto en evidencia la importancia de las células NK en la protección, ya que han reportado



**Figura 3:** Papel de las células NK en la tuberculosis. Participan en la defensa contra *M. tuberculosis* al producir IFN- $\gamma$  e IL-22, activando los mecanismos bactericidas de los macrófagos y favoreciendo la eliminación de las micobacterias. Además, reconocen componentes del MHC-I mediante sus receptores de activación natural (NKG2D) para secretar el contenido de sus gránulos y promover la apoptosis de las células infectadas con las micobacterias. Por último, reconocen componentes micobacterianos a través de sus receptores de citotoxicidad natural, como el NKp44 que reconoce componentes de la pared de *Mycobacterium* (ácidos micólicos, arabinogalactano y micolil-arabinogalactan-peptidoglicano), lo que favorece la liberación de los componentes de sus gránulos sobre las micobacterias y promueven la lisis.



**Figura 4:** Participación de las células NK en respuesta a la vacunación en animales y humanos. Los ratones vacunados con BCG muestran aumento de células NK, mayor producción de IFN- $\gamma$  y granzimas y mayor supervivencia al ser infectados con otros patógenos no relacionados con *Mycobacterium*. En forma similar, se observó aumento de células NK en niños y adultos vacunados con BCG asociado a aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias y mayor respuesta contra patógenos no relacionados. Incluso se ha observado que las células NK humanas estimuladas con BCG muestran mayor actividad citotóxica contra células cancerosas, lo que favorece el desarrollo de terapias antitumorales. Creado con BioRender.com, NA26TGYQMU.

que los ratones SCID (*severe combined immunodeficient*, carentes de células T y B) y ratones NSG (NOD/SCID/IL2RG, carentes de células T, B y NK) fueron vacunados con BCG o con solución salina (control) y posteriormente fueron retados con *Candida albicans*. Observaron que el 100% de los ratones SCID vacunados sobrevivieron en comparación con el 30% del grupo control; mientras que los ratones NSG murieron gradualmente. Este resultado sustenta la importancia de la presencia de las células NK en la protección conferida por BCG a otras infecciones.<sup>49</sup>

### Respuesta en humanos

Como ya se ha mencionado, estas células son una fuente importante de citocinas, ya que la sangre de cordón umbilical de recién nacidos expuesta a BCG favorece la producción de IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12, IL-13 e IL-15; demostrándose que sólo las células NK son la fuente de IFN- $\gamma$ , mientras que los monocitos producen la IL-10 e IL-12.<sup>50</sup> Por otra parte, se ha demostrado que las células NK purificadas de sangre periférica de voluntarios sanos cultivadas con *M. bovis* BCG, muestran un estado de activación (aumento de CD69<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), y son capaces de producir niveles elevados

de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , además de mostrar actividad citotóxica y capacidad para destruir las DC inmaduras a través de un mecanismo que involucra al TLR-2.<sup>51</sup>

En Sudáfrica, un estudio en la población de recién nacidos vacunada con BCG mostró aumento de las células NK secretoras de IFN- $\gamma$  a las cinco y nueve semanas posvacunación, en comparación con los no vacunados.<sup>52</sup> Además, los niños vacunados mostraron mayor secreción de IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en el plasma, lo que sugiere protección contra las infecciones micobacterianas mediadas por citocinas.<sup>52</sup> Hasta hace algunos años se creía que las células innatas no presentaban memoria; sin embargo, la revacunación con BCG en adultos incrementó el número de células NK CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> y CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>, las cuales, persistieron en sangre periférica por más de un año.<sup>53</sup>

La inmunidad entrenada ha sido estudiada en células NK CD56<sup>+</sup> de voluntarios sanos aisladas de sangre antes de la vacunación, dos semanas y tres meses postvacunación con BCG. Las células NK CD56<sup>+</sup> estimuladas con sonificados de *M. tuberculosis* H37Rv, *C. albicans* y *Staphylococcus aureus* inactivado fueron capaces de producir cantidades elevadas de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) en comparación con la condición basal. Esto demostró que las células NK



tienen memoria inmunológica al tener una respuesta proinflamatoria aumentada y una capacidad de reconocimiento a otra micobacteria y otros microorganismos no relacionados con BCG.<sup>49</sup> Otros estudios han reportado que las células mononucleares de sangre periférica de voluntarios sanos estimuladas con BCG inducen la activación y proliferación de las células NK CD56<sup>bright</sup>.<sup>54</sup> Además, el cocultivo de células NK CD56<sup>bright</sup> con BCG mostró niveles elevados de perforinas, granzimas B e IFN- $\gamma$ , así como degranulación eficiente contra células de cáncer de vejiga.<sup>54</sup> Los pacientes con cáncer de vejiga tratados con BCG han mostrado aumento de células NK CD56<sup>bright</sup>, sugiriendo que la activación de las células NK inducidas por BCG pueden ser un componente importante de la respuesta inmune contra el cáncer de vejiga.<sup>54</sup>

## CONCLUSIONES

La tuberculosis es una enfermedad que afecta a la población mundial y la vacuna BCG es la medida preventiva. Sin embargo, se ha demostrado que esta vacuna favorece la inmunidad entrenada en las células innatas como las células NK. Considerando en conjunto los hallazgos que hemos descrito anteriormente (Figura 4), las células NK activadas con BCG juegan un papel importante en el desarrollo de la inmunidad entrenada contra infecciones por otras micobacterias o patógenos no relacionados y como terapia antitumoral contra el cáncer de vejiga. Por lo que pueden generarse nuevas líneas de investigación para proponer nuevos medicamentos o terapias contra diversas infecciones o tipos de cáncer, mediando la activación de las células NK.

**Agradecimientos:** A Edwin Uriel Rojas-Valles y Roberto Carlos Antonio-Pablo por sus valiosas contribuciones en la preparación del manuscrito.

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

## REFERENCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023.; 2023. Accessed March 31, 2024. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
- Cohen SB, Gern BH, Urdahl KB. The tuberculous granuloma and preexisting immunity. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:589-614. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-125148.
- Lin PL, Flynn JL. The end of the binary era: revisiting the spectrum of tuberculosis. *J Immunol.* 2018;201(9):2541-2548. doi: 10.4049/jimmunol.1800993.
- Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-UI-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2.
- Dhamotharaswamy K, Selvaraj H, Lakshmanaperumal P, Harsha R, Sasankan AS, Thangavelu P, et al. Diabetes and TB: confluence of two epidemic and its effect on clinical presentation. *Curr Diabetes Rev.* 2024;20(1): e310323215348. doi: 10.2174/1573399819666230331113156.
- Martin SJ, Sabina EP. Malnutrition and associated disorders in tuberculosis and its therapy. *J Diet Suppl.* 2019;16(5):602-610. doi: 10.1080/19390211.2018.1472165.
- Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate immune defenses in human tuberculosis: an overview of the Interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and innate immune cells. *J Immunol Res.* 2015;2015: 747543. doi: 10.1155/2015/747543.
- Chai Q, Wang L, Liu CH, Ge B. New insights into the evasion of host innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(9):901-913. doi: 10.1038/s41423-020-0502-z.
- Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* infections. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Braunstein M, Rood J I, editors. *Gram-Positive Pathogens*. 3rd ed. Washington, USA, American Society for Microbiology; 2019:p.1056-1086. doi:10.1128/9781683670131.ch64.
- Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol.* 2017;14(12):963-975. doi: 10.1038/cmi.2017.88.
- Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette Guérin. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):e2-e12. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00403-5.
- Li J, Zhan L, Qin C. The double-sided effects of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin vaccine. *NPJ Vaccines.* 2021;6(1):14. doi: 10.1038/s41541-020-00278-0.
- Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: a journey from BCG to present. *Life Sci.* 2020;252:117594. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117594.
- Calmette A. Preventive vaccination against tuberculosis with BCG. *Proc R Soc Med.* 1931;24(11):1481-1490. doi:10.1177/003591573102401109.
- Cho T, Khatchadourian C, Nguyen H, Dara Y, Jung S, Venketaraman V. A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(8):2454-2470. doi: 10.1080/21645515.2021.1885280.
- Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
- Rivera-Calzada A, Famelis N, Llorca O, Geibel S. Type VII secretion systems: structure, functions and transport models. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(9):567-584. doi: 10.1038/s41579-021-00560-5.
- Sarno A, Bitencourt J, Queiroz A, Arruda S. In silico comparisons of lipid-related genes between *Mycobacterium tuberculosis* and BCG vaccine strains. *Genet Mol Biol.* 2021;44(4):e20210024. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2021-0024.
- Daugelat S, Kowall J, Mattow J, Bumann D, Winter R, Hurwitz R, et al. The RD1 proteins of *Mycobacterium tuberculosis*: expression in *Mycobacterium smegmatis* and biochemical characterization. *Microbes Infect.* 2003;5(12):1082-1095. doi: 10.1016/s1286-4579(03)00205-3.
- Rojas-Valles EU. Evaluación del crecimiento intracelular y la producción de citocinas pro-inflamatorias por los leucocitos de sangre periférica frente a la infección con *Mycobacterium bovis* BCG $\Delta$ BCG1419c y *Mycobacterium bovis* BCG $\Delta$ BCG1419c::Rv1354c, micobacterias candidatas a vacuna contra la tuberculosis pulmonar (tesis). 2023:1-41. Accesible en: <http://132.248.9.195/ptd2023/febrero/0835821/Index.html>
- Kim H, Shin SJ. Pathological and protective roles of dendritic cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection: Interaction between host

- immune responses and pathogen evasion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:891878. doi: 10.3389/fcimb.2022.891878.
22. Taborda NA, Hernández JC, Montoya CJ, Rugeles MT. Natural killer cells and their role in the immune response during Human immunodeficiency virus type-1 infection. *Inmunología*. 2014;33(1):11-20. doi:10.1016/j.inmuno.2013.11.002.
  23. Manaster I, Mandelboim O. The unique properties of human NK cells in the uterine mucosa. *Placenta*. 2008;29 Suppl A:S60-S66. doi: 10.1016/j.placenta.2007.10.006.
  24. Amarnath S. Protocols for innate lymphoid cell phenotypic and functional characterization: an overview. *Methods Mol Biol*. 2020;2121:1-6. doi: 10.1007/978-1-0716-0338-3\_1.
  25. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization. *Front Immunol*. 2018;9:1869. doi: 10.3389/fimmu.2018.01869.
  26. Tian Z, Gershwin ME, Zhang C. Regulatory NK cells in autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2012;39(3):206-215. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.006.
  27. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: You can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(1):7-19. doi: 10.1038/nrc.2015.5.
  28. Sánchez IP, Leal-Esteban LC, Orrego-Arango JC, et al. Variaciones en el número y función de los linfocitos asesinos naturales durante infecciones recurrentes o graves. *Biomédica*. 2013;34(1):118-131. doi:10.7705/biomedica.v34i1.1606.
  29. Montalvillo E, Garrote A, Bernardo D, Arranz E. Células linfoides innatas y células T natural killer en el sistema inmune del tracto gastrointestinal. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(5):334-345.
  30. Torres-García D, Barquera R, Zúñiga J. Receptores de células NK (KIR): Estructura, función y relevancia en la susceptibilidad de enfermedades. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2008;21(1):57-65.
  31. Berrien-Elliott MM, Wagner JA, Fehniger TA. Human cytokine-induced memory-like natural killer cells. *J Innate Immun*. 2015;7(6):563-571. doi: 10.1159/000382019.
  32. Liu S, Galat V, Galat Y, Lee YKA, Wainwright D, Wu J. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):7. doi: 10.1186/s13045-020-01014-w.
  33. Iáñez PE. Células del sistema inmune. Curso de inmunología general de la Universidad de Granada; 1999. Available from: [https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_02.htm](https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_02.htm)
  34. Martínez-Loria AB. Efecto del inmunopotent-CRP sobre células NK [maestría]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2020. Available from: <http://eprints.uanl.mx/21038/1/1080314862.pdf>
  35. Sepúlveda CC, Puente PJ. Células *natural killer* y el sistema inmune innato en la patología infecciosa. *Rev Méd Chile*. 2000;128(12):1361-1370. doi: 10.4067/S0034-98872000001200009.
  36. García DA, Pérez P, García L, Cid-Arregui A, Aristizabal F. Expresión génica de ligandos mica, micb y ulbp (1-6) del receptor NKG2D de células *natural killer* y metaloproteinasas adam10, adam17 y mmp14 en líneas celulares de cáncer de cervical. *Rev Colomb Biotecol*. 2019;21(1):29-38. doi: 10.15446/rev.colomb.biote.v21n1.79730.
  37. López-Cobo S. Ligandos de NKG2D: Nuevos aspectos sobre su bioquímica, su papel en interacciones celulares y su modulación por fármacos antitumorales [doctorado]. Universidad Autónoma de Madrid; 2017. Available from: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/678509>
  38. Quatrini L, Della Chiesa M, Sivori S, Mingari MC, Pende D, Moretta L. Human NK cells, their receptors and function. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1566-1579. doi: 10.1002/eji.202049028.
  39. Molgora M, Bonavita E, Ponzetta A, Riva F, Barbagallo M, Jaillon S, et al. IL-1R8 is a checkpoint in NK cells regulating antitumour and anti-viral activity. *Nature*. doi: 10.1038/nature24293 doi: 10.1038/nature24293.
  40. Pahl JHW, Cerwenka A, Ni J. Memory-Like NK cells: remembering a previous activation by cytokines and NK cell receptors. *Front Immunol*. 2018;9:1-9. doi: 10.3389/fimmu.2018.02796.
  41. Hervier B, Russick J, Cremer I, Vieillard V. NK cells in the human lungs. *Front Immunol*. 2019;10:1-8. doi: 10.3389/fimmu.2019.01263.
  42. Vankayalapati R, Garg A, Porgador A, Griffith DE, Klucar P, Safi H, et al. Role of NK cell-activating receptors and their ligands in the lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium. *J Immunol*. 2005;175(7):4611-4617. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4611.
  43. Choreño-Parra JA, Jiménez-Álvarez LA, Maldonado-Díaz ED, Cárdenas G, Fernández-Lopez LA, Soto-Hernandez JL, et al. Phenotype of peripheral NK cells in latent, active, and meningeal tuberculosis. *J Immunol Res*. 2021;2021: 5517856. doi: 10.1155/2021/5517856.
  44. Dhiman R, Indramohan M, Barnes PF, et al. IL-22 produced by human NK cells inhibits growth of *Mycobacterium tuberculosis* by enhancing phagolysosomal fusion. *J Immunol*. 2009;183(10):6639-6645. doi: 10.4049/jimmunol.0902587.
  45. Lu CC, Wu TS, Hsu YJ, Chang CJ, Lin CS, Chia JH, et al. NK cells kill mycobacteria directly by releasing perforin and granulysin. *J Leukoc Biol*. 2014;96(6):1119-1129. doi: 10.1189/jlb.4a0713-363rr.
  46. Moreo E, Jarit-Cabanillas A, Robles-Vera I, Uranga S, Guerrero C, Gómez AB, et al. Intravenous administration of BCG in mice promotes natural killer and T cell-mediated antitumor immunity in the lung. *Nat Commun*. 2023;14(1):6090. doi: 10.1038/s41467-023-41768-8.
  47. Junqueira-Kipnis AP, Trentini MM, Marques Neto LM, Kipnis A. Live vaccines have different NK cells and neutrophils requirements for the development of a protective immune response against tuberculosis. *Front Immunol*. 2020;11: 1-16. doi: 10.3389/fimmu.2020.00741.
  48. Wang D, Gu X, Liu X, Wei S, Wang B, Fang M. NK cells inhibit anti-*Mycobacterium bovis* BCG T cell responses and aggravate pulmonary inflammation in a direct lung infection mouse model. *Cell Microbiol*. 2018;20(7):1-12. doi: 10.1111/cmi.12833.
  49. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Jacobs C, Xavier RJ, et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*. 2014;155(2):213-219. doi: 10.1016/j.clim.2014.10.005.
  50. Watkins MLV, Semple PL, Abel B, Hanekom WA, Kaplan G, Ress SR. Exposure of cord blood to *Mycobacterium bovis* BCG induces an innate response but not a T-cell cytokine response. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(11):1666-1673. doi: 10.1128/cvi.00202-08.
  51. Marcenaro E, Ferranti B, Falco M, Moretta L, Moretta A. Human NK cells directly recognize *Mycobacterium bovis* via TLR2 and acquire the ability to kill monocyte-derived DC. *Int Immunol*. 2008;20(9):1155-1167. doi: 10.1093/intimm/dxn073.
  52. Murphy M, Suliman S, Briel L, Veldtsman H, Khomba N, Africa H, et al. Newborn bacille Calmette-Guérin vaccination induces robust infant interferon- $\gamma$ -expressing natural killer cell responses to mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2023;130 Suppl 1:S52-S62. doi: 10.1016/j.ijid.2023.02.018.
  53. Suliman S, Geldenhuys H, Johnson JL, Hughes JE, Smit E, Murphy M, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) revaccination of adults with latent *Mycobacterium tuberculosis* infection induces long-lived BCG-Responsive NK cell responses. *J Immunol*. 2016;197(4):1100-1110. doi: 10.4049/jimmunol.1501996.
  54. García-Cuesta EM, Esteso G, Alvarez-Maestro M, López-Cobo S, Álvarez-Maestro M, Linares A, et al. Characterization of a human antitumoral NK cell population expanded after BCG treatment of leukocytes. *Oncimmunology*. 2017;6(4): e1293212. doi: 10.1080/2162402x.2017.1293212.



# Pletismografía corporal: actualización en las recomendaciones y procedimiento

## Whole body plethysmography: updates in recommendations and procedure

Irlanda Alvarado-Amador,\* Gustavo I. Centeno-Saenz,\* Mónica Silva-Cerón,\*  
Diana Riego-Ramírez,\* Atzimba Castillo-Ayala,†  
Laura Gochicoa-Rangel,\* Luis Torre-Bouscolet,§ Selene Guerrero-Zúñiga,\* Ileri Thiri6n-Romero\*

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

†Secretaría de la Defensa Nacional; §Instituto de Desarrollo e Innovación en Fisiología Respiratoria.

**RESUMEN.** La pletismografía corporal es una prueba de función pulmonar que mide la mecánica pulmonar a través de la medición de la capacidad residual funcional ( $FRC_{pleth}$ ) y la resistencia específica de la vía aérea (sRaw). Su uso es de gran utilidad para la confirmación de restricción pulmonar, así como para la cuantificación de la hiperinflación pulmonar. El objetivo de este documento es actualizar el procedimiento y las recomendaciones de la pletismografía corporal de acuerdo con los estándares internacionales vigentes de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria, 2021 y 2023, así como emitir recomendaciones prácticas para su interpretación.

**Palabras clave:** pletismografía corporal, función pulmonar, volúmenes pulmonares.

### Abreviaturas:

ATS = Sociedad Americana del Tórax (*American Thoracic Society*)  
ERS = Sociedad Europea Respiratoria (*European Respiratory Society*)  
ERV = volumen de reserva espiratorio (*expiratory reserve volumen*)  
EVC = capacidad vital espiratoria (*expiratory vital capacity*)  
 $FEV_1$  = volumen espiratorio forzado en el primer segundo  
FRC = capacidad residual funcional  
 $FRC_{pleth}$  = capacidad residual funcional por pletismografía (*functional residual capacity by plethysmography*)  
FVC = capacidad vital forzada (*forced vital capacity*)  
GLI = *Global Lung Initiative*  
IC = capacidad inspiratoria (*inspiratory capacity*)  
ITGV = volumen de gas intratorácico (*intrathoracic gas volumen*)  
LIN = límite inferior de la normalidad

**ABSTRACT.** Body plethysmography (BP) is a lung function test that measures lung mechanic, through the measurement of functional residual capacity ( $FRC_{pleth}$ ), and specific airway resistance (sRaw). It is very useful for confirming pulmonary restriction as well as quantifying pulmonary hyperinflation. The objective of this document is to update the procedure and recommendations for body plethysmography according to the latest international standards -American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS) 2021 y 2023- as well as to issue practical recommendations for its interpretation.

**Keywords:** body plethysmography, lung function, lung volumen.

LSN = límite superior de la normalidad  
p5 = percentil 5  
p95 = percentil 95  
PC = pletismografía corporal  
PRISm = espirometría alterada de la relación preservada (*preserved ratio impaired spirometry*)  
Raw = resistencia de las vías respiratorias (*airway resistance*)  
RV = volumen residual (*residual volumen*)  
sRaw = resistencia específica de la vía aérea (*specific airway resistance*)  
SVC = capacidad vital lenta (*slow vital capacity*)  
TLC = capacidad pulmonar total (*total lung capacity*).  
VC = capacidad vital (*vital capacity*)  
VT = volumen corriente (*tidal volumen*)

### Correspondencia:

**Dra. Ileri Thiri6n-Romero**

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

**Correo electrónico:** draisadora.thirion@gmail.com

Recibido: 03-V-2024; aceptado: 16-X-2024.

**Citar como:** Alvarado-Amador I, Centeno-Saenz GI, Silva-Cerón M, Riego-Ramírez D, Castillo-Ayala A, Gochicoa-Rangel L et al. Pletismografía corporal: actualización en las recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax.* 2024; 83 (2):153-165. <https://dx.doi.org/10.35366/119285>



Artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

La pletismografía corporal (PC) es una prueba de función pulmonar que mide la capacidad residual funcional (FRC<sub>pleth</sub>), también denominada volumen de gas intratorácico (ITGV), así como la resistencia específica de la vía aérea (sRaw)<sup>1</sup> (véase material suplementario). Confirma la presencia de restricción pulmonar y, en enfermedades obstructivas, cuantifica la hiperinflación pulmonar.<sup>2,3</sup>

Los valores obtenidos en la PC dependen de la distensibilidad y elasticidad de la caja torácica y del parénquima pulmonar, así como de la integridad de la musculatura respiratoria. La distensibilidad es la facilidad que tiene un cuerpo para estirarse o deformarse (cambio de volumen que se observa por cambio de presión), mientras que la elasticidad es la oposición que ofrece un cuerpo a ser estirado (capacidad para regresar a su forma original).<sup>4</sup>

La medición de la PC se basa en la Ley de Boyle-Marriott: «el volumen de un gas es inversamente proporcional a la presión a la que está sujeto el gas en condiciones isotérmicas; por lo tanto, durante la compresión de un gas en estas condiciones, el producto de la presión por el volumen permanece constante». El objetivo de esta revisión es actualizar el documento publicado en el 2019 sobre el procedimiento y recomendaciones de pletismografía, de acuerdo con los estándares internacionales vigentes –ATS [Sociedad Americana del Tórax] / ERS [Sociedad Europea Respiratoria] 2021 y 2023–<sup>6,7</sup> y emitir recomendaciones prácticas para su interpretación.

## DEFINICIÓN

La PC es una prueba de mecánica pulmonar que mide los volúmenes pulmonares, cuantifica la cantidad total de gas en el tórax (ya sea que esté en comunicación directa con la vía aérea o no),<sup>5</sup> y mide la capacidad pulmonar total (TLC), la cual está subdividida en cuatro volúmenes y cuatro capacidades que se muestran en la *Figura 1* y sus definiciones se resumen en la *Tabla 1*.<sup>7,8</sup>

La medición cardinal de la PC es la FRC, para lo cual es preciso que el volumen de aire al final de la espiración a volumen corriente (VT), se mantenga estable. El estándar de espirometría (ATS, 2019) define esta estabilidad como la presencia de al menos tres respiraciones a VT con una diferencia entre el máximo y el mínimo volumen pulmonar al final de la espiración dentro del 15% del VT.<sup>9</sup>

La FRC<sub>pleth</sub> incluye compartimentos pulmonares ventilados y no ventilados, sus resultados pueden ser mayores que los obtenidos por métodos de dilución o lavado de gases, en presencia de obstrucción grave, bullas o enfisema. Aunque teóricamente la FRC<sub>pleth</sub> puede aumentar por el gas abdominal, la cantidad de éste, es pequeña (~100 mL) y volúmenes mayores parecen no tener efecto en la medición de la FRC.<sup>10</sup> En casos de obstrucción grave la FRC<sub>pleth</sub> puede estar sobreestimada cuando la frecuencia respiratoria (FR) durante la maniobra de jadeo es > 1 Hz (60 respiraciones/min) porque la presión bucal subestima el cambio absoluto en la presión alveolar.<sup>7,11</sup>

Después de la medición de FRC, se requiere realizar una maniobra de capacidad inspiratoria (IC) para medir la



**Figura 1:**

Volúmenes y capacidades pulmonares estáticos basados en un espirograma volumen-tiempo.



**Tabla 1:** Volúmenes y capacidades pulmonares.

Volúmenes pulmonares	
Volumen corriente (VT)	Es el volumen de gas inhalado o exhalado durante el ciclo respiratorio normal
Volumen de reserva inspiratorio (IRV)	Es el máximo volumen de gas que puede inhalarse desde volumen corriente al final de la inspiración
Volumen de reserva espiratorio (ERV)	Es el máximo volumen de gas que puede exhalarse desde el volumen corriente al final de la espiración, es decir desde FRC hasta RV
Volumen residual (RV)	Es el volumen de gas que permanece en el pulmón después de una exhalación máxima
Capacidades pulmonares	
Capacidad vital (VC)	Es el máximo cambio de volumen que puede exhalarse o inhalarse entre las posiciones de inspiración completa (TLC) y espiración completa (RV). Corresponde a la suma de los volúmenes desplazables (VT, IRV y ERV)
Capacidad inspiratoria (IC)	Es el máximo volumen de gas que puede inhalarse desde la FRC hasta la TLC. Es la suma de IRV y VT
Capacidad residual funcional (FRC)	Es el volumen de gas presente en el pulmón al final de la espiración pasiva, de un ciclo respiratorio normal. Es la suma de ERV y VR
Capacidad pulmonar total (TLC)	Es el volumen total del pulmón en inspiración máxima. Es la suma de todos los volúmenes RV, ERV, VT y IRV, y puede calcularse también por la suma de la IC y la FRC o del RV con la VC

TLC, y finalizar con maniobra de capacidad vital espiratoria (EVC) lenta hasta llegar a volumen residual (RV), sin que se retire la boquilla.<sup>7</sup> Es importante resaltar la maniobra de EVC lenta, puesto que una maniobra forzada puede ocasionar el cierre prematuro de la vía aérea dependiente y generar sobreestimación del RV (Figuras 2 y 3).<sup>7</sup>

Para realizar el cálculo de la TLC y el RV se requiere reportar las subdivisiones pulmonares, para ello es importante la medición de la capacidad vital (VC) y de una de sus subdivisiones, como la IC o el volumen de reserva espiratorio (ERV); la repetibilidad tanto de la IC como del ERV estará determinada en parte por la repetibilidad de FRC.<sup>7</sup>

La espirometría vinculada (asociada) es ideal, la espirometría no vinculada no es una opción que se recomiende para pletismografía.<sup>7</sup>

## INDICACIONES DE LA PC

Sus indicaciones se detallan en la [Tabla 2](#).<sup>1,12</sup> Sugerimos medir volúmenes pulmonares en aquellos sujetos con espirometrías anormales (capacidad vital forzada [FVC] disminuida, por ejemplo: probable patrón mixto, PRISm).<sup>6</sup>

## CONTRAINDICACIONES DE LA PC

Son similares al resto de las contraindicaciones para las demás pruebas de función respiratoria ([Tabla 3](#)).<sup>6,13</sup> Algunos riesgos durante la realización de la PC son: hipoxemia en sujetos con necesidad de oxígeno suplementario, ansiedad, angustia, claustrofobia y disnea.

## EQUIPO Y CONSUMIBLES DE LA PC

El pletismógrafo es una cabina hermética con un volumen de 700-1,200 L (más grande para pacientes con obesidad, muy altos, o con silla de ruedas). Su hermeticidad le permite mantener un volumen constante; así, los cambios en el volumen torácico que acompañan a una compresión o descompresión del gas pulmonar durante las maniobras respiratorias en la obturación, se pueden calcular midiendo los cambios en la presión de la cabina.<sup>7</sup>

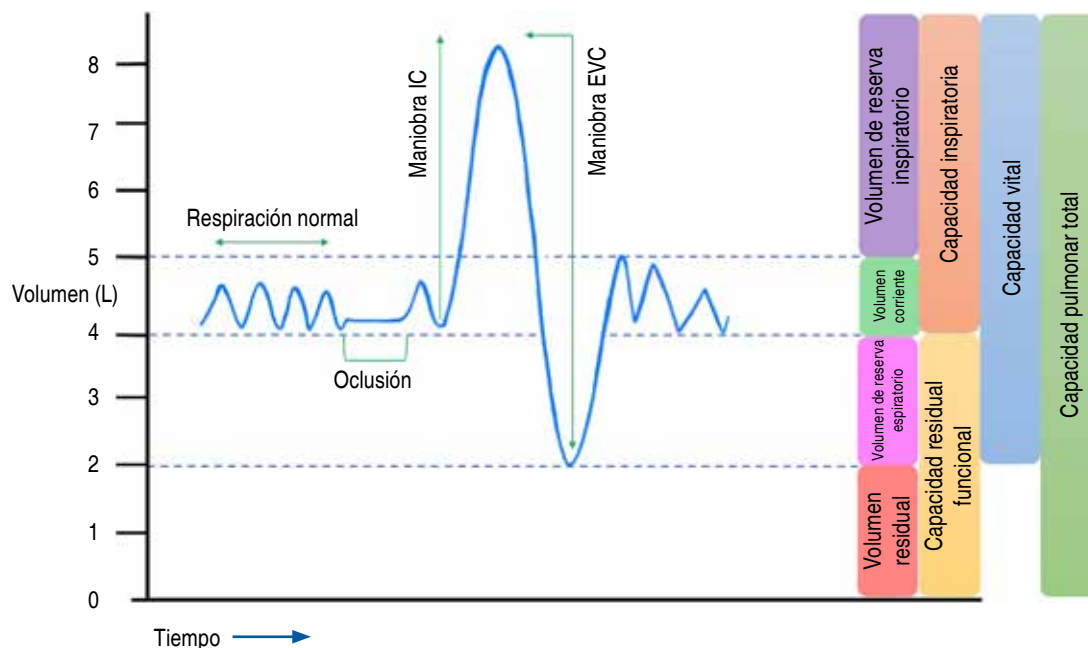
El pletismógrafo requiere: software y hardware conformes a la norma ISO 26782, transductor para presión bucal ( $\geq \pm 50$  cmH<sub>2</sub>O; mínimo 8 Hz de respuesta) y sensor de flujo que cumpla con los estándares presentados para espirometría. Debe medir cambios en la presión de la cabina con precisión dentro de  $\pm 0.2$  cmH<sub>2</sub>O. Los cambios en la temperatura pueden provocar un cambio de presión de hasta 1 cmH<sub>2</sub>O, lo que requiere un rango de trabajo más amplio del transductor.<sup>7,14</sup>

Es ideal un tiempo constante de 10 s (rango 5-25 s) para una fuga controlada (que minimiza los cambios de presión que ocurren lentamente). Los cambios de temperatura al interior de la cabina son comunes y pueden detectarse a partir del gráfico volumen-presión ([Figura 4](#)) durante la oclusión, que muestra una diferencia sistemática en la pendiente entre compresión y expansión.<sup>7,14</sup>

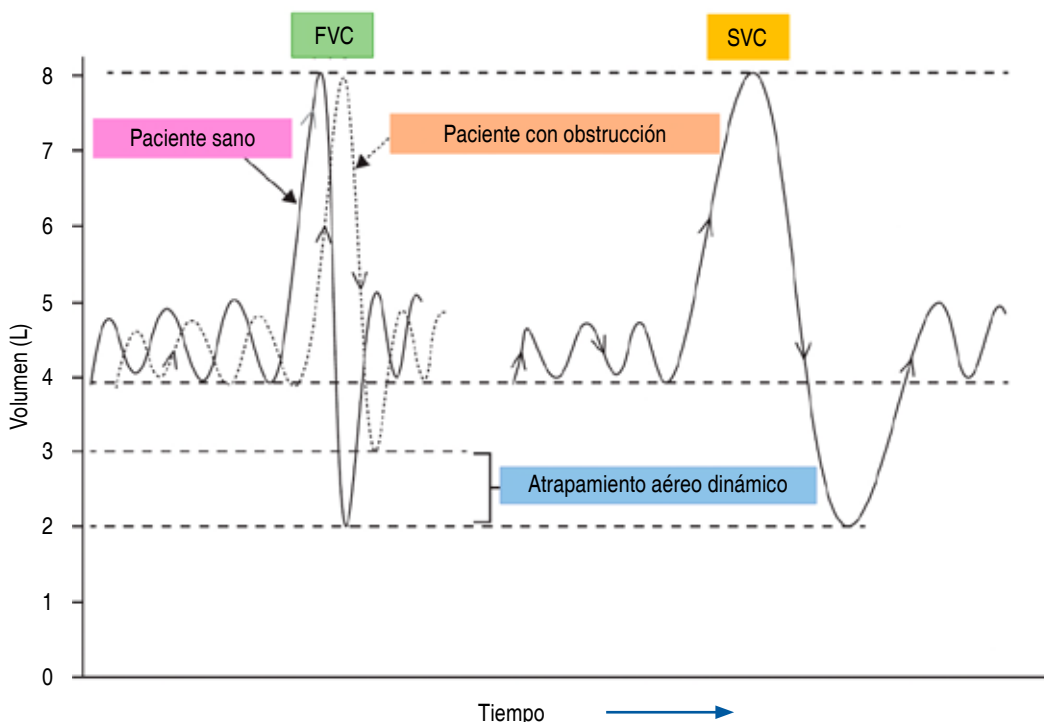
Los fabricantes deben especificar la frecuencia de respuesta de sus sistemas y cómo verificarla. La frecuencia de respuesta debe ser mínimo cinco veces la frecuencia de la señal que se está midiendo, en este caso, para una respiración de jadeo máxima aceptable de 1.5 Hz (90 respiraciones/minuto) esto significa que una frecuencia de respuesta mínima aceptable es de 8 Hz.<sup>7,14</sup>

Es crucial que los equipos tengan conexión en red para transmitir resultados a expedientes electrónicos y facilitar el acceso a información clínica, además de recopilar datos para investigaciones.

En la [Tabla 4](#) se enlistan otros consumibles necesarios.



**Figura 2:** Maniobra de pletismografía corporal (PC) para volúmenes pulmonares. Gráfico volumen-tiempo que muestra la secuencia de respiración tranquila hasta alcanzar un nivel estable de FRC (capacidad residual funcional) al final de la espiración, posteriormente se cierra el obturador (por un breve período, aproximadamente 2 a 3 s) para medir el volumen de gas intratorácico. A continuación, se abre el obturador y el paciente realiza una maniobra de IC (capacidad inspiratoria) seguida de una maniobra de EVC (capacidad vital espiratoria lenta). Como variación también está permitido que el sujeto realice una respiración después de la obturación y posteriormente IC seguida de una maniobra de EVC. En esta maniobra se calculan todos los volúmenes pulmonares, el paciente debe permanecer conectado a la boquilla con un sellado de labios hermético durante toda la medición y específicamente mientras el obturador está cerrado.



**Figura 3:**

Maniobra de capacidad vital (VC) en un sujeto sano y en un sujeto con obstrucción. En un sujeto sano, la maniobra de capacidad vital espiratoria realizada de una manera forzada (FVC) o lenta (SVC) se espera que ofrezca el mismo resultado. Sin embargo, en un sujeto con un defecto ventilatorio obstructivo, hay un potencial atrapamiento aéreo dinámico y sobreestimación del volumen residual con una maniobra forzada

**Tabla 2:** Indicaciones de la pletismografía corporal.

Confirmación y cuantificación de restricción pulmonar
Confirmación y cuantificación de hiperinflación pulmonar y atrapamiento aéreo especialmente en pacientes con disnea desproporcionada al grado de obstrucción por FEV <sub>1</sub>
Evaluación preoperatoria de cirugía de reducción de volumen
Monitorización y vigilancia de enfermedad con fines clínicos o de investigación
Pacientes con alguno de los siguientes patrones funcionales por espirometría: sugestivo de restricción, PRISm, probable mixto
Disnea o intolerancia al ejercicio

FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo. PRISm = *preserved ratio impaired spirometry*.

**Tabla 3:** Contraindicaciones relativas de la pletismografía corporal (PC).

Infarto reciente (< 4 semanas)
Insuficiencia cardíaca
Inestabilidad cardiovascular
Taquicardia en reposo (FC > 130 lpm)
Cirugía de tórax o abdomen < 4 semanas; cirugía de ojos u oído < 8 semanas
Tuberculosis pulmonar activa
Infecciones agudas del tracto respiratorio en las últimas dos semanas
Hemoptisis
Aneurisma (de grandes arterias, cerebrales)
Embarazo avanzado (tercer trimestre) o complicado
Salud precaria
Traqueostomía
Sonda pleural
Requerimiento continuo de oxígeno suplementario que no se pueda suspender durante la prueba
Condiciones del sujeto que no permitan introducirlo a la cabina, como claustrofobia, parálisis corporal, soluciones parenterales o aditamentos médicos que no puedan introducirse a la cabina del pletismógrafo

FC = frecuencia cardíaca. lpm = latidos por minuto.

### PROTECCIÓN PERSONAL

Lavado de manos (40-60 s) o con gel-alcohol (20-30 s) antes y después de realizar la prueba, aplica para operador y sujeto. Mascarilla quirúrgica (idealmente N95); cabello corto, o agarrado; uso de guantes (cuando la piel tenga alguna lesión) y protección ocular. Buena ventilación y uso de filtros antimicrobianos.<sup>15</sup>

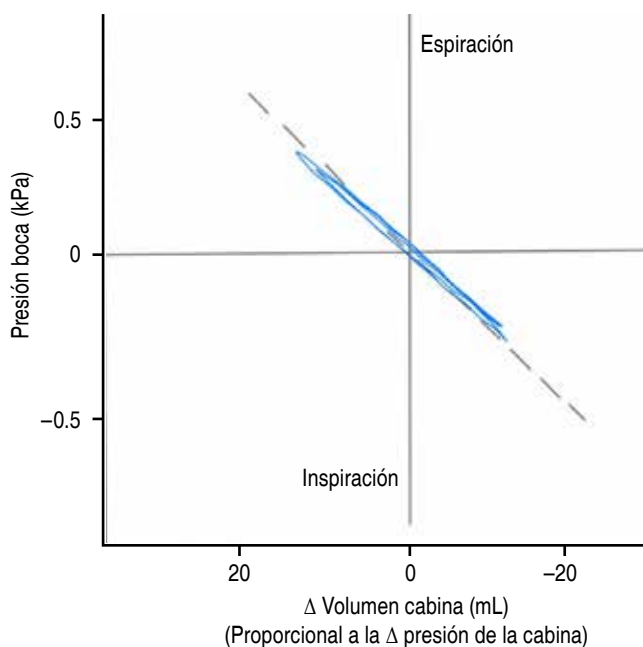
### INDICACIONES AL SUJETO ANTES DE LA PC<sup>13</sup>

Las principales indicaciones se describen en la [Tabla 5](#).

### PREPARACIÓN DEL EQUIPO ANTES DE LA PC

Control de calidad y calibración:<sup>14</sup>

1. Verificación de calibración del pletismógrafo corporal.
  - a. Verificación de la calibración: procedimiento que establece una relación entre el volumen o flujo medido por el sensor y el flujo o volumen real del calibrador (jeringa). Realice verificación de la calibración de la cabina al menos una vez al día, así el software calculará los factores de corrección.<sup>9,16</sup>
  - b. Realice verificación de la calibración del sensor de flujo del pletismógrafo para volumen con una jeringa de 3 L, por lo menos una vez al día con tres maniobras a flujos diferentes en el rango entre 0.5 y 12 L/s (inyección de 3 L en 0.5 a 6 s). Compruebe que el volumen en cada flujo cumpla el requisito de precisión de ≤ 3%, asegúrese de guardar los resultados (véase material suplementario para información detallada).<sup>9,16</sup>



**Figura 4:** Maniobra de jadeo. Visualización de una maniobra de jadeo realizada correctamente como una serie de líneas rectas casi superpuestas, separadas sólo por un pequeño cambio térmico. La frecuencia de jadeo objetivo está entre 0.5 y 1 Hz. Δ: cambio

**Tabla 4:** Consumibles de la pletismografía corporal (PC).

Consumibles extra de la PC
Jeringa de 3 litros con una exactitud de $\pm 0.5\%$ del volumen absoluto (15 mL), calibrada y con certificado de calibración vigente
<b>Consumibles reutilizables:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor de flujo</li> <li>• Adaptadores</li> </ul>
<b>Consumibles desechables:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filtro desechable con eficiencia <math>&gt; 99\%</math> para filtración de virus, bacterias y micobacterias; espacio muerto <math>&lt; 100</math> mL y resistencia menor <math>1.5</math> cmH<sub>2</sub>O a un flujo de 14 L/s</li> <li>• Boquillas de diversos tamaños</li> <li>• Pinza nasal</li> <li>• Boquillas de silicón</li> </ul>
Báscula y estadímetro calibrados
Cinta antropométrica
Termómetro, higrómetro, barómetro o fuente de presión barométrica local, para el ajuste manual de las condiciones ambientales.

**Tabla 5:** Indicaciones para el sujeto antes de realizar la pletismografía corporal.

Evitar tabaquismo y vapeo dos horas antes
Evitar el uso de prendas restrictivas de tórax, como chalecos, corsés o ropa muy apretada
Mantener su medicación de base. Los broncodilatadores y esteroides inhalados modifican la medición, por lo que la decisión de suspender o continuar estos medicamentos deberá tomarse por el médico que solicita y el técnico deberá reportar el horario de la última dosis
No se requiere de ayuno para la prueba, pero se recomienda alimentación ligera cuatro horas antes
Debe evitar ejercicio intenso el día de la prueba

### PROCEDIMIENTO DE LA PC<sup>5,7,13,14</sup>

1. El personal del laboratorio recibe al paciente, confirma su identidad y que la solicitud coincida con sus datos y el estudio solicitado.
2. Si el paciente habla otro idioma o lengua diferente al español, deberá acompañarlo un familiar o traductor para explicarle el procedimiento.
3. Revise contraindicaciones; si existiera alguna, notifique al médico para evaluar si procede la prueba.
4. Explique el procedimiento y los riesgos antes de realizar la prueba y ofrezca aclaraciones si lo requiere. Se recomienda la siguiente explicación al paciente: «La pletismografía es una prueba que sirve para medir el tamaño de sus pulmones, se parece mucho a la espi-

rometría, pero para realizarla tiene que estar dentro de esta cabina cerrada durante aproximadamente 15 minutos. No se preocupe por estar dentro de la cabina, usted no sentirá malestar y yo lo estaré vigilando e instruyendo en todo momento».

5. Ingrese en el equipo los datos del paciente: nombre completo, fecha de nacimiento, sexo biológico al nacimiento, peso y estatura. Véase material suplementario para la toma de valores antropométricos.
6. Seleccione la ecuación de referencia adecuada para el sujeto.
7. Introduzca al paciente en la cabina del pletismógrafo, siéntelo en posición recta y ajuste la silla para que los pies estén apoyados sobre el piso. Ajuste la altura del sensor de flujo para que el paciente alcance la boquilla sin extender o flexionar el cuello.

Instruya y demuestre cómo realizar la PC: uso de boquilla, usar dientes sin morder, sellar labios, usar pinza nasal, sujeción de mejillas sin levantar brazos; demuestre el jadeo obstruyendo la parte posterior de la boquilla y avise que la puerta permanecerá cerrada durante la prueba.

Recomendaciones: a los pacientes con claustrofobia explíqueles que la puerta se puede abrir en cualquier momento de la prueba. Verifique que la expansión torácica no se limite por el uso de fajas, corsé, etcétera. En el caso del uso de dentaduras postizas bien ajustadas generalmente se dejan en su lugar, en caso contrario es mejor retirarlas.

### MANIOBRA DE LA PC<sup>7</sup>

1. Cierre la puerta de la cabina y espere a que se establezca la presión y la temperatura.
2. Ajuste el sensor de flujo a cero.
3. Indique al paciente que se coloque la boquilla, la pinza nasal y sujete sus mejillas con las manos. Detener las mejillas es particularmente importante en casos de obstrucción al flujo aéreo, donde reduce, pero no elimina, el impacto de las frecuencias de jadeo más altas.
4. Indíquele que respire tranquilamente hasta que se alcance un volumen pulmonar al final de la espiración estable (FRC estable), generalmente de tres a 10 respiraciones a VT estable. La [Figura 2](#) ejemplifica la maniobra de PC.
5. Ocluya el obturador al final de la espiración (cuando el paciente esté en el nivel de FRC estable) durante aproximadamente 2 a 3 s, tiempo durante el cual el paciente realiza jadeo suave contra el obturador cerrado ( $\sim \pm 1$  kPa [ $\sim \pm 10$  cmH<sub>2</sub>O]) o a una frecuencia entre 0.5 y 1.0 Hz (30 a 60 respiraciones por minuto) y máximo 1.5 Hz (90 respiraciones por minuto).



6. *Nota:* frecuencias de jadeo  $> 1.5$  Hz pueden llevar a una sobreestimación de la FRC. Este efecto aumenta a medida que empeora la obstrucción. Frecuencias de jadeo:

- Registre las maniobras de jadeo aceptables (una serie de dos o tres líneas rectas casi superpuestas, con histéresis mínima entre la inspiración y la espiración), en el gráfico de presión-volumen. Ver [Figura 4](#).
- Durante el jadeo con el obturador cerrado, revise que las maniobras sean aceptables. Verifique el ajuste automático de la diferencia entre ITGV y  $FRC_{pleth}$  en el trazo del espirograma. La frecuencia de jadeo para cada maniobra debe mostrarse en el reporte numérico.
- Al abrirse la válvula de obturación, debe realizar maniobra de IC, seguida de EVC hasta RV.

7. *Nota:* pacientes con disnea grave pueden tener dificultades para realizar una maniobra de IC inmediatamente después de la maniobra de jadeo contra el obturador cerrado. Para superar esto, indíqueles que permanezcan en la boquilla y respiren dos o tres veces después de la

maniobra de jadeo, antes de realizar las maniobras IC y EVC ([Figura 2](#)).

- La medición de las resistencias de la vía respiratoria no debe efectuarse durante la misma maniobra realizada para medir los volúmenes pulmonares, porque las frecuencias óptimas de jadeo son diferentes y el aumento del tiempo en la boquilla aumenta la posibilidad de fugas, lo que puede comprometer la medición de los volúmenes pulmonares. Recomendamos hacer la medición de las resistencias de la vía aérea al final, una vez que tengamos ya seleccionadas las maniobras aceptables y repetibles.
- Finalice la maniobra, permita que el paciente se recupere y repita el proceso; en caso de una maniobra fallida, repita las instrucciones y demuestre nuevamente la prueba.
- Obtenga tres maniobras con criterios de aceptabilidad y evalúe repetibilidad (ver apartado: evaluación de la PC).
- Si ha finalizado el estudio, apoye la salida del paciente de la cabina, guarde los resultados para generar el informe del estudio. Al finalizar, limpie y desinfecte la cabina pletismográfica y el área de atención del paciente.

**Tabla 6:** Criterios de aceptabilidad para la medición del volumen de gas intratorácico (capacidad residual funcional).

Respiración a volumen corriente antes del cierre del obturador y jadeo	
Aceptable	<p><b>Antes del cierre del obturador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen corriente estable al final de la espiración</li> </ul> <p><b>Durante el cierre del obturador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maniobras de jadeo</li> <li>• Líneas rectas superpuestas sin histéresis</li> <li>• Líneas rectas paralelas con histéresis mínima</li> <li>• Frecuencia respiratoria de jadeo entre 0.5 a 1 Hz o entre 1.0 y 1.5 Hz con espirometría normal u obstrucción leve</li> </ul>
Usable	<p>Cualquiera de:</p> <p><b>Antes del cierre del obturador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen corriente al final de la espiración inestable, pero sin un cambio significativo en ninguna dirección</li> </ul> <p><b>Durante el cierre del obturador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maniobra de jadeo parcialmente cerrada</li> <li>• Líneas rectas superpuestas parcialmente</li> <li>• Líneas rectas paralelas con histéresis</li> <li>• Frecuencia respiratoria <math>&gt; 1.5-2.0</math> Hz con espirometría normal u obstrucción leve.</li> </ul>
No aceptable o rechazada	<p>Cualquiera de:</p> <p><b>Antes del cierre del obturador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen corriente al final de la espiración inestable con un cambio significativo en cualquier dirección (por ejemplo, incremento en el volumen pulmonar al final de la espiración con cada respiración)</li> </ul> <p><b>Durante el cierre del obturador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maniobra de jadeo con apertura oral</li> <li>• Sin líneas rectas</li> <li>• Histéresis excesiva</li> <li>• La fuerza para realizar la maniobra de jadeo superó el rango del transductor de presión oral</li> <li>• Frecuencia respiratoria de jadeo <math>&lt; 0.5</math> Hz, <math>&gt; 2</math> Hz con espirometría normal u obstrucción leve o <math>&gt; 1.5</math> con obstrucción significativa</li> </ul>

**Tabla 7:** Criterios de aceptabilidad para la maniobra de la espirometría vinculada.

Maniobra de espirometría después de la medición de capacidad funcional residual (FRC).	
Aceptable*	<b>Espirometría vinculada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es &gt; 6 años, SVC ≥ (FVC – 150 mL)</li> <li>• Si es ≤ 6 años, SVC ≥ (FVC – 100 mL) o (FVC – 10% de FVC), cualquiera que sea menor</li> </ul>
Usable†	<b>Cualquiera de:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es &gt; 6 años, SVC ≥ (FVC – 250 mL)</li> <li>• Si es ≤ 6 años, SVC ≥ (FVC – 200 mL) o (FVC – 10% de FVC), cualquiera que sea menor</li> </ul>
No aceptable o usable (rechazo)	<b>Cualquiera de:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espirometría no vinculada en la PC</li> <li>• Si es &gt; 6 años, SVC &lt; (FVC – 250 mL)</li> <li>• Si es ≤ 6 años, SVC &lt; (FVC – 200 mL) o (FVC – 10% de FVC), cualquiera que sea menor</li> </ul>

FRC = capacidad funcional residual. FVC = capacidad vital forzada. SVC = capacidad vital lenta.

\* Cumple con los criterios de la Sociedad Americana del Tórax (ATS)/Sociedad Europea Respiratoria (ERS) para la evaluación dentro de la maniobra de la capacidad inspiratoria y SVC. Si la espirometría forzada no se realiza en la misma sesión que los volúmenes pulmonares, una alternativa es que se obtengan al menos tres mediciones de la capacidad vital que cumplan con los criterios de aceptabilidad de ERS/ATS para la evaluación dentro de la maniobra y que la mayor de estas capacidades vitales sea un sustituto para la FVC en esta tabla.

† Interpretar con precaución.

## EVALUACIÓN DE LA PC<sup>7</sup>

El estándar ERS/ATS 2023 de volúmenes pulmonares<sup>7</sup> propone la siguiente clasificación basada en FRC y la espirometría vinculada.

1. **Aceptable:** cumple todos los criterios de calidad.
2. **Utilizable:** reportado y usado con precaución.
3. **No aceptable** o **Rechazada:** considerar no informar.

### Criterios de aceptabilidad

La [Tabla 6](#) enlista los criterios de aceptabilidad para la medición de la FRC<sub>pleth</sub> y la [Tabla 7](#) enlista los de aceptabilidad para la maniobra de espirometría vinculada

### Criterios de repetibilidad

1. Obtenga tres valores de FRC<sub>pleth</sub> (ITGV) aceptables que coincidan en un 5%. Calcule la repetibilidad:

$$[(ITGV \text{ mayor} - ITGV \text{ menor}) / ITGV \text{ promedio}] \times 100$$

Si no logra este valor, puede ser usable un valor de 10%.

## GRADUACIÓN DE LA CALIDAD DE PC<sup>7</sup>

El sistema de graduación considera el número de maniobras aceptables para FRC<sub>pleth</sub>, SVC y la repetibilidad, emitiendo como grado de calidad final de la prueba el más bajo obtenido, por ejemplo; con ≥ 3 maniobras aceptables para FRC y SVC con repetibilidad entre 5 y 10%, la prueba se clasifica como C ([Tabla 8](#)).

En los grados D, E y U (usable) se emite un reporte, pero debe ser interpretado con precaución.

## REPORTE DE LA PC<sup>7</sup>

### Selección de maniobras

Si obtiene ≥ 2 maniobras aceptables que cumplan con repetibilidad de FRC del 5%, éstas y sus maniobras de espirometría vinculadas deben usarse para informar la FRC y otros volúmenes pulmonares.

El valor reportado para FRC es el promedio de las mediciones de FRC técnicamente aceptables utilizadas para el cálculo de la TLC.

TLC es el promedio de la suma de los valores de FRC técnicamente aceptables y maniobras de IC vinculadas.

RV es el valor reportado para TLC menos la SVC más grande medida. Recomendamos que todos los métodos vinculen las maniobras de espirometría con la medición de FRC para calcular la TLC y/o RV.<sup>7</sup> Para más detalles, véase material suplementario. La [Tabla 9](#) muestra la información que debe contener el reporte.

## INTERPRETACIÓN DE LA PC

El estándar ERS/ATS 2021 recomienda utilizar el límite inferior de la normalidad (LIN) y el límite superior de la normalidad (LSN) o percentil 5 (p5) y percentil 95 (p95), respectivamente. Ya no se toma como referencia el porcentaje del predicho.<sup>6</sup>

Recomienda usar los valores de referencia de *Global Lung Function Initiative* (GLI), los cuales integran mediciones según sexo, rango de edad 5-80 años, procedente de 11

países con la limitación de ser predominantemente para poblaciones europeas.<sup>6</sup>

Hemos analizado los valores referencia de GLI en mexicanos que habitan en una altitud moderada (1,500-2,500 m sobre el nivel del mar) encontrando volúmenes pulmonares más altos y, por tanto, pobre ajuste de esta ecuación a nuestra población. Es importante, que en cada región se analice el ajuste de las diferentes ecuaciones. Con fines de interpretación usar sexo biológico al nacimiento y no género.

El algoritmo actualizado para la interpretación de la PC se muestra en la [Figura 5](#).<sup>6</sup>

Inicie con TLC, si es un patrón restrictivo. (Lado izquierdo del algoritmo).

Una vez diagnosticada la restricción, evalúe la relación FRC/TLC o RV/TLC si es  $>$  LSN o p95, revise la relación  $FEV_1/FVC$  de la espirometría del paciente, si  $FEV_1/FVC$  es patrón mixto (restricción por pletismografía + obstrucción por espirometría).

Si la relación  $FEV_1/FVC$  no es  $<$  al LIN o p5, se trata de una restricción compleja.

Si FRC/TLC o RV/TLC no es  $>$  al LSN o p95 se trata de una restricción simple.

**Tabla 8:** Graduación de la pletismografía corporal.

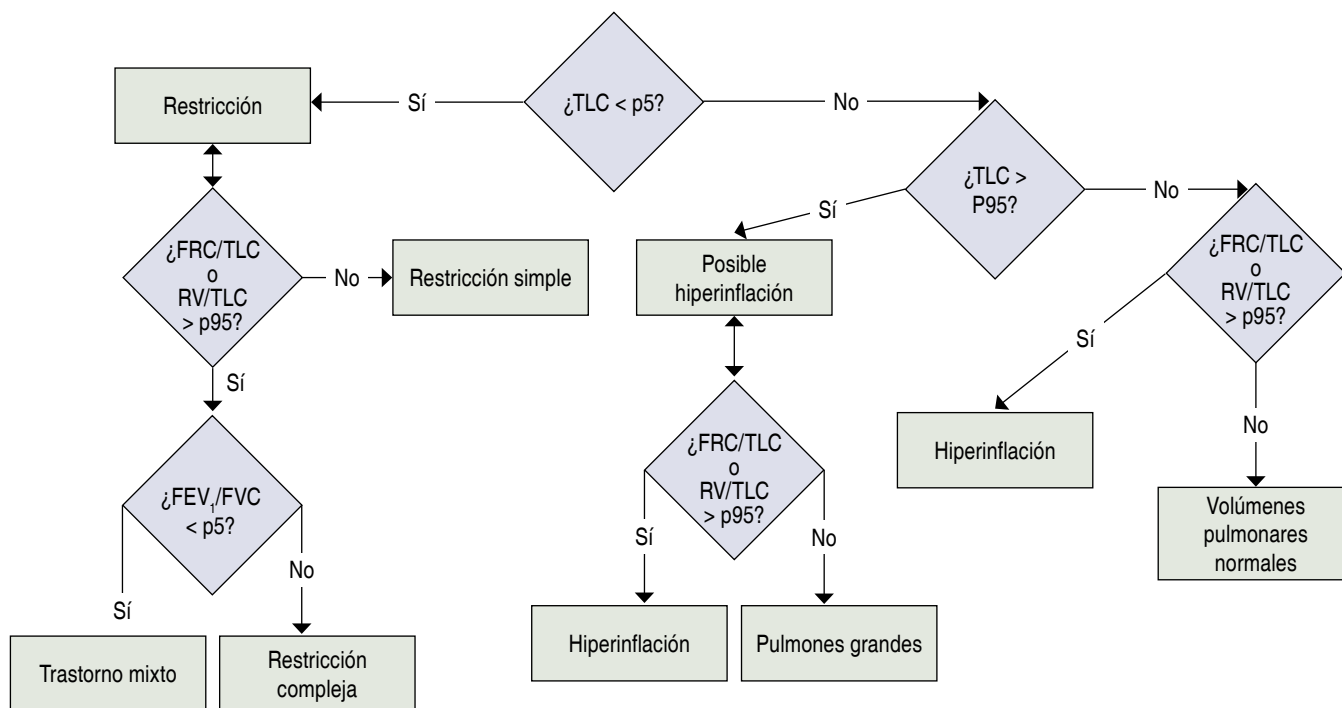
Sistema de graduación para una prueba de volumen pulmonar usando PC			
Grado	Número de mediciones de FRC	Número de mediciones de SVC	Repetibilidad de FRC
A	$\geq 3$ aceptables	$\geq 3$ aceptables	Dentro del 5%
B	$\geq 2$ aceptables	$\geq 2$ aceptables	Dentro del 5%
C	$\geq 2$ aceptables	$\geq 2$ aceptables	Dentro del 10%
D	1 aceptable y $\geq 1$ usable	1 aceptable y $\geq 1$ usable	Dentro del 10%
E	1 aceptable y 0 usable	1 aceptable y 0 usable	NA
U	0 aceptable y $\geq 1$ usable	0 aceptable y $\geq 1$ usable	Dentro del 10%
F	0 aceptable ni usable		

FRC = *funcional residual capacity* (capacidad funcional residual). NA = no aplica. SVC = *slow vital capacity* (capacidad vital lenta).

**Tabla 9:** Elementos que debe contener el reporte de la pletismografía corporal.

Contenido del reporte
Nombre completo del paciente
Fecha de nacimiento
Número de identificación
Parámetros antropométricos (edad, sexo, peso y estatura)
Ecuación de referencia
Valores absolutos de los volúmenes y capacidades pulmonares en litros, con dos decimales y en condiciones de presión ambiental y temperatura corporal (BTPS)
Valores absolutos, porcentajes del predicho; y LIN y Z-score (ERS/ATS 2021) de las tres maniobras aceptables de ITGV-VC, que incluya $FRC_{pleth}$ , IC, ERV, VC, TLC y RV
El valor promedio de tres maniobras aceptables para $FRC_{pleth}$ , IC, ERV y TLC (cálculo: IC + FRC)
El valor más alto de VC
RV = TLC promedio menos el valor más alto de VC
Gráficas de los espirogramas que demuestren que la maniobra se realizó en forma vinculada y de las maniobras de ITGV
Opcional: fecha de última calibración y datos ambientales

ATS = *American Thoracic Society* (Sociedad Americana del Tórax). BTPS = *body temperature, pressure, saturated* (temperatura corporal y presión saturada con vapor de agua). ERS = *European Respiratory Society* (Sociedad Europea Respiratoria). ERV = *expiratory reserve volumen* (volumen de reserva espiratorio).  $FRC_{pleth}$  = *funcional residual capacity* (capacidad residual funcional por pletismografía). IC = *inspiratory capacity* (capacidad inspiratoria). ITGV = *intrathoracic gas volume* (volumen de gas intratorácico). LIN = límite inferior de la normalidad. RV = *residual volumen* (volumen residual). TLC = *total lung capacity* (capacidad pulmonar total). VC = *vital capacity* (capacidad vital).



**Figura 5:** Algoritmo de interpretación de volúmenes pulmonares.

FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FRC = capacidad residual funcional. FVC = capacidad vital forzada. p5 = percentil 5. p95 = percentil 95. RV = volumen residual. TLC = capacidad pulmonar total.

Por otra parte, regrese al inicio del algoritmo y revise TLC, si TLC no es < al LIN o p5 (lado derecho de la figura), proceda a ver si es > LSN o al p95, si tampoco está por arriba de estos, analice la relación FRC/TLC o RV/TLC y vea si es > LSN o p95, si no está por arriba, se trata de volúmenes pulmonares normales.

Si la TLC no es > LSN o al p95, pero la relación FRC/TLC o RV/TLC es > p95 se trata de hiperinflación o atrapamiento aéreo.

Si desde el inicio la TLC es > LSN o p95 se trata de una posible hiperinflación, proceda a ver la relación FRC/TLC o RV/TLC, si no es > LSN o p95 se trata de pulmones grandes.

Si en esta misma parte del algoritmo, la FRC/TLC o RV/TLC es > LSN o p95 se confirma la hiperinflación.

La hiperinflación puede ocurrir con TLC, FRC y RV, o sólo con FRC o sólo con RV; en la primera situación, el aumento de la TLC indica pérdida de la retracción elástica,

por lo que probablemente sea debido a enfisema; mientras que, en la última situación, el aumento de la FRC o RV sin aumento de la TLC puede observarse en bronquitis crónica o asma, sugiriendo atrapamiento aéreo.

## CONCLUSIONES

La PC representa una herramienta diagnóstica invaluable en la clasificación de los trastornos ventilatorios. A la luz de las actualizaciones en la técnica de realización y de interpretación, es imperativo que los profesionales de la salud adaptemos y apliquemos estas innovaciones, con la finalidad de mejorar la precisión de las mediciones, profundizar en la comprensión de sus resultados y así facilitar una mejor toma de decisiones clínicas. Aún falta trabajar en una ecuación de referencia que ajuste mejor a la población mexicana.

## Material suplementario

### Resistencia específica de la vía aérea

En mecánica de fluidos, la resistencia se define como la relación entre la presión impulsora (diferencia de presión que impulsa a un fluido a moverse de un punto a otro) y el flujo. Mayor presión necesaria implica mayor resistencia.

En el ámbito respiratorio, la resistencia de las vías respiratorias (Raw) es la relación entre la diferencia de presión entre los alvéolos y la boca (esta última es constante durante la respiración libre) y la tasa de flujo determinada en la boca.<sup>5</sup>



La pletismografía corporal (PC) evalúa la resistencia de las vías respiratorias, pero la medida principal registrada es la resistencia específica de las vías respiratorias (sRaw) que, pese a su nombre, no es una resistencia literal.<sup>17</sup>

Como la presión alveolar no se puede medir durante la respiración libre, se usa un marcador sustituto de la resistencia al flujo de aire, relacionando la tasa de flujo con el volumen de desplazamiento o la presión en la cabina, ambos directamente medibles. Este volumen de desplazamiento refleja los cambios en el volumen torácico necesarios para crear la presión impulsora en el pulmón.<sup>18</sup>

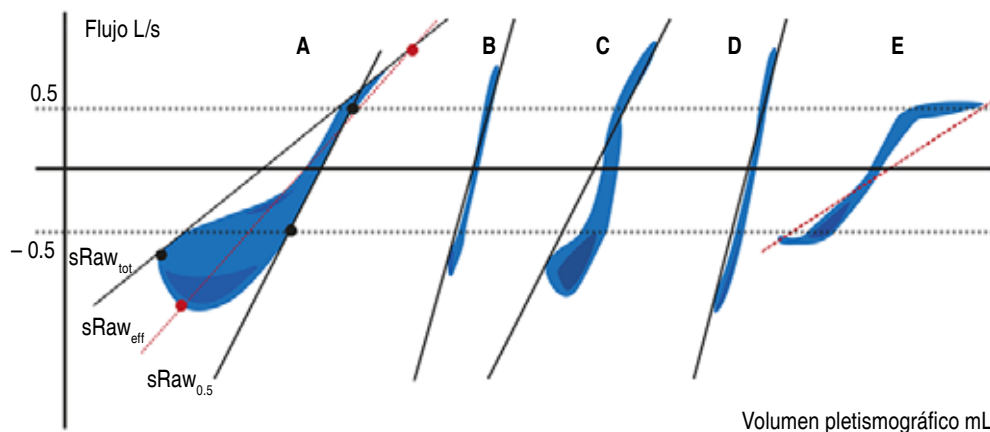
La relación entre el volumen de desplazamiento o, equivalentemente la presión en la cabina y la tasa de flujo, expresada en unidades adecuadas se denomina «resistencia específica de las vías respiratorias, sRaw». Al graficar el flujo verticalmente contra el volumen de desplazamiento horizontalmente se obtienen «curvas cerradas» que indican la sRaw (Figura 6B). En sujetos sanos, estas curvas son casi rectas, mientras que en pacientes con patologías respiratorias muestran patrones útiles para el diagnóstico diferencial (Figura 6). Una curva más plana sugiere mayor sRaw. Es importante diferenciar estas curvas como «asas de resistencia específica» y no simplemente «asas de resistencia», ya que esta distinción afecta la interpretación de los datos.<sup>1,19</sup>

El siguiente ejemplo ilustra cómo el sRaw es afectada por el volumen pulmonar y la resistencia de las vías respiratorias. Considere dos pacientes con idénticos volúmenes y resistencias pulmonares, ambos generan la misma presión alveolar y flujo de aire, resultando en asas idénticas de respiración o sRaw. Sin embargo, si uno de los pulmones es el doble de grande que el otro, este paciente necesitará el doble de volumen de desplazamiento para generar la misma presión, duplicando su sRaw pese a tener la misma resistencia. De forma similar, si los volúmenes son iguales pero la resistencia de uno es el doble que la del otro, el paciente con mayor resistencia requerirá el doble de cambio en la presión alveolar, resultando en un asa menos empujada y una sRaw doble. Esto demuestra que la sRaw varía según el volumen pulmonar y la resistencia de las vías respiratorias, y que las asas de respiración pueden ser similares con diferentes resistencias si las proporciones de volumen y resistencia son inversas.<sup>1</sup>

## PREPARACIÓN DEL EQUIPO ANTES DE LA PRUEBA

### Control de calidad y calibración<sup>14</sup>

1. Verificación de calibración diaria del pletismógrafo corporal.



**Figura 6:** Gráfico flujo-volumen pletismográfico. **A)** Curva de resistencia en un sujeto con obstrucción crónica donde primordialmente en la inspiración se generan grandes cambios de volumen para pequeños cambios de flujo, se presentan los cálculos propuestos de la pendiente que mejor describe a la curva.

- sRaw<sub>tot</sub> se determina como la pendiente de una línea recta trazada entre los puntos máximos de cambio de volumen inspiratorio y espiratorio. Representa un valor máximo y es sensible a cambios en la vía aérea pequeña; sin embargo, tiene una amplia variabilidad.
- sRaw<sub>eff</sub> es la resistencia efectiva específica que corresponde a un análisis dimensional de la curva, desde el cual se informa también una pendiente representativa. Su medición es menos variable, se considera que está compuesta principalmente por resistencia de las vías aéreas centrales.
- sRaw<sub>0.5</sub> consiste en trazar una línea entre los puntos de +0.5 L/s con -0.5 L/s. Generalmente esta porción de la gráfica es más lineal por lo que tiene menor variabilidad y se considera también representativa de la vía aérea central. Su ajuste por flujo permite eliminar valores artificialmente altos por presencia de turbulencia.

**B)** Curva de resistencia normal, los sujetos sanos requieren pequeños cambios de volumen para generar flujo inspiratorio y espiratorio durante la respiración a volumen corriente, los valores de sRaw son muy parecidos en los tres cálculos. **C)** Curva representativa de pacientes con obstrucción aguda. **D)** Resistencia en paciente con enfermedad restrictiva, note como se generan altos flujos para pequeños cambios de volumen. **E)** sRaw de paciente con estenosis traqueal, se requieren amplios cambios de volumen para generar flujos bajos tanto en la inspiración como en la espiración.

Adaptado de: Guerrero-Zúñiga S et al. Pletismografía corporal: recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Torax. 2019;78(Supl 2):S113-S123.

- a. Realice verificación de calibración del transductor de presión de boca en forma diaria.
- b. La señal de pletismografía se calibra diariamente utilizando una señal de volumen con magnitud y frecuencia similar a las que serán registradas con los pacientes.
- c. Durante la verificación de calibración y el uso, evite cambios rápidos en la presión y las vibraciones de la habitación (ejemplo: cierre abrupto de puertas, cambios en las corrientes de aire de la habitación provenientes de la calefacción, ventilación y aire acondicionado, y sistemas de filtro de aire de partículas de alta eficiencia). Los vientos intensos y la luz solar directa también pueden afectar las mediciones.<sup>7</sup>
- d. Asegúrese de que el obturador de oclusión bucal ofrece una resistencia mínima a la apertura y al cierre (es decir, que no se bloquee).
- e. Siga las instrucciones del fabricante para configurar el equipo.
- f. Mensualmente realice la validación de precisión del volumen determinado, con un modelo de pulmón o contenedor con una frecuencia de compresión-descompresión de 0.5 a 1 Hz. La precisión del pletismógrafo debe mantenerse en  $\pm 50$  mL o 3% del volumen del modelo usado (lo que sea más grande) basado en el promedio de cinco determinaciones.
- g. Es conveniente contar con controles biológicos sanos, capaces de lograr maniobras con un coeficiente de variación  $< 5\%$  para FRC y TLC; a quienes se realizan pruebas mensualmente; ante actualizaciones de software o sospechas de error del equipo, mediciones por fuera de dos desviaciones estándar del habitual ameritan verificación exhaustiva del equipo en busca de errores y mantenimiento correctivo.
- h. Verifique que los criterios de aceptabilidad se encuentren dentro de límites aceptables (acorde con las indicaciones del fabricante):
  - h.1. QPB = Factor de calidad (coeficiente de variación) de presión de la cabina.
  - h.2. Verificación Tau (constante de tiempo (Tau) = vida media en segundos).
  - h.3. KPB = Factor de calibración.

## PROCEDIMIENTO DE LA PC

### Medidas antropométricas

1. Registre el peso en kilogramos, en unidades cerradas al 0.5 kg más cercano; mida la estatura con el individuo sin calzado, en posición completamente erecta, talones juntos y mirando al frente.
2. En los pacientes que no puedan mantenerse de pie o sufran de deformidad de caja torácica, puede utilizarse la medición de la extensión de los brazos para estimar la estatura de pie: mida la distancia entre las puntas de los dedos centrales (envergadura del brazo).
3. Para los hombres caucásicos: altura = envergadura del brazo/1.03; para los hombres afroamericanos: altura = envergadura del brazo/1.06; y para las mujeres altura = envergadura del brazo/1.01.
4. En el caso de pacientes que no puedan ser medidos de pie y además no cuenten con un brazo se puede medir la media envergadura, como la distancia entre la punta del dedo medio y la vértebra cervical prominente y se multiplica por 2. Y si se llega a presentar algún paciente con deformidad importante de la postura corporal en quien no sea posible medir la envergadura de forma lineal se deberá calcular la envergadura compuesta (segmentos).

## REPORTE DE LA PC

### Selección de maniobras

En caso de no obtener al menos dos maniobras de FRC aceptables y repetibles, todas las maniobras con FRC aceptable o utilizable y que cumplan con repetibilidad de al menos 10% se deben usar para el cálculo. Si se consideran tres o más maniobras (ejemplo: uno aceptable y dos utilizables) y no se cumple con la repetibilidad de FRC de al menos 10%, la maniobra con la mayor diferencia de FRC respecto al FRC promedio debe descartarse junto con su espirometría vinculada. Luego se recalcula la repetibilidad de FRC y se descartan maniobras adicionales de forma similar hasta que se cumpla con la repetibilidad de al menos 10%. La coexistencia de dos maniobras de FRC aceptables pero que no sean repetibles en al menos 10% es infrecuente; si ocurre, intente obtener otra maniobra para determinar cuál es la atípica.

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

## REFERENCIAS

1. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, *et al.* Body plethysmography - Its principles and clinical use. *Respir Med.* 2011;105(7):959-971. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.006.
2. Schulze J, Smith HJ, Eichhorn C, Salzmann-Manrique E, Drebler M, Zielen S. Correlation of spirometry and body plethysmography during exercise-induced bronchial obstruction. *Respir Med.* 2019;148:54-59. doi: 10.1016/j.rmed.2019.01.011.
3. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest.* 1999;115(1):68-74. doi: 10.1378/chest.115.1.68.

4. Frappell PB, MacFarlane PM. Development of mechanics and pulmonary reflexes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;149(1-3):143-154. doi: 10.1016/j.resp.2005.05.028.
5. Zysman-Colman Z, Lands LC. Whole body plethysmography: practical considerations. *Paediatr Respir Rev.* 2016;19:39-41. doi: 10.1016/j.prrv.2015.11.008.
6. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller M, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022;2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
7. Bhakta NR, McGowan A, Ramsey KA, Borg B, Kivastik J, Knight SL, et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur Respir J.* 2023;62(4):2201519. doi: 10.1183/13993003.01519-2022.
8. Quanjer PH, Sly PD, Stocks J. Uniform symbols, abbreviations, and units in pediatric pulmonary function testing. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(1):2-11. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199707)24:1%3C2::aid-ppul2%3E3.0.co;2-s
9. 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. doi: 10.1164/rccm.201908-1590st.
10. Dubois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH Jr. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest.* 1956;35(3):322-326. doi: 10.1172/JCI103281.
11. Shore SA, Huk O, Mannix S, Martin JG. Effect of panting frequency on the plethysmographic determination of thoracic gas volume in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(1):54-59. doi: 10.1164/arrd.1983.128.1.54.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
13. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):153-161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505.
14. Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J.* 1997;10(6):1415-1427. doi: 10.1183/09031936.97.10061415.
15. 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;59:619-620. doi: 10.1016/j.arbres.2023.04.004.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
17. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R; ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 2001;17(2):302-312. doi: 10.1183/09031936.01.17203020.
18. De Mir-Messa I, Sardón-Prado O, Larramona H, Salcedo-Posadas A, Villa-Asensi JR; Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Body plethysmography (I): standardisation and quality criteria. *An Pediatr (Barc).* 2015;83(2):136.e1-136.e7. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.10.029.
19. Guerrero-Zúñiga S, Vázquez-García JC, Gochicoa-Rangel L, Cid-Juárez S, Benítez-Pérez R, Del-Río-hidalgo R, et al. Body plethysmography: recommendations and procedure. *Neumol Cir Torax.* 2019;78(Supl 2):S113-S123.



# Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia: un trastorno poco reconocido. Reporte de un caso

## Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy: an underrecognized disorder. Case report

Aketzalli Piedragil-Segura,\*† Juana Hernández-Ruiz†

\*Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México;

†Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** La hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia es una forma de enfermedad pulmonar intersticial y difusa infantil. Presentamos el caso clínico de un lactante masculino que inició sus síntomas a los tres meses de edad caracterizado por pobre ganancia ponderal, taquipnea y sibilancias con antecedente de una hospitalización con diagnóstico de bronquiolitis, sin presentar mejoría clínica a pesar de tratamiento con glucocorticoides sistémicos y broncodilatadores. Se inició abordaje de estudio con tomografía de tórax que evidenció vidrio deslustrado que afecta principalmente segmento 3 de pulmón derecho, así como lóbulo medio y región lingular, concluyendo diagnóstico de hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia con base a la clínica y los hallazgos tomográficos. La enfermedad pulmonar intersticial en lactantes es poco reconocida, ya que sus síntomas suelen confundirse fácilmente con otras patologías pulmonares agudas. Por lo tanto, es fundamental mantener un alto índice de sospecha para poder realizar diagnósticos oportunos.

**Palabras clave:** hiperplasia de células neuroendocrinas, enfermedad pulmonar intersticial infantil, taquipnea.

### Abreviaturas:

- chILD = enfermedad pulmonar intersticial infantil (*childhood interstitial lung disease*)  
chILDRN = Red de Investigación de Enfermedades Pulmonares Intersticiales y Difusas Infantiles (*Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease Research Network*)  
NEHI = hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (*neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*)

**ABSTRACT.** Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy is a type of interstitial and diffuse lung disease in children. We present the clinical case of a male infant, who began showing symptoms at three months of age characterized by poor weight gain, tachypnea and wheezing; history of a hospitalization with diagnosis of bronchiolitis, but did not show clinical improvement despite treatment with systemic glucocorticoids and bronchodilators. A study approach was initiated with chest tomography, revealing ground-glass opacities primarily affecting segment 3 of the right lung, as well as the middle lobe and lingular region, concluding diagnosis of childhood neuroendocrine cell hyperplasia based on the clinical and tomographic findings. Interstitial lung disease in infants is often underrecognized, as its symptoms can easily be mistaken for other acute lung pathologies. Therefore, it is important to maintain a high index of suspicion to enable timely diagnosis.

**Keywords:** neuroendocrine cell hyperplasia, childhood interstitial lung disease, tachypnea.

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia (NEHI), anteriormente conocida como taquipnea persistente de la infancia, es un tipo de enfermedad pulmonar intersticial infantil (chILD). Esta condición se caracteriza por presentar signos clínicos y hallazgos tomográficos

### Correspondencia:

**Dra. Juana Hernández-Ruiz**

Neumóloga pediatra, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México.

**Correo electrónico:** draruiz08@gmail.com

Recibido: 25-VII-2024; aceptado: 23-X-2024.

**Citar como:** Piedragil-Segura A, Hernández-Ruiz J. Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia: un trastorno poco reconocido. Reporte de un caso. *Neumol Cir Torax.* 2024; 83 (2):166-170. <https://dx.doi.org/10.35366/119286>

Artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





específicos. La chILD se refiere a un trastorno que afecta el intersticio pulmonar y las vías aéreas distales, resultando en un intercambio de gases anormal. Estas patologías son difíciles de diagnosticar; y los niños que padecen chILD suelen manifestar taquipnea, hipoxia y crepitantes respiratorios.<sup>1-3</sup>

El esquema de clasificación propuesto por la Red de Investigación de Enfermedades Pulmonares Intersticiales y Difusas Infantiles (chILD RN) se organiza en dos categorías: «Enfermedades pulmonares intersticiales específicas de los lactantes» y «Enfermedades pulmonares intersticiales no específicas de los lactantes» (Tabla 1).<sup>1,3,4</sup>

**Tabla 1:** Clasificación de enfermedad pulmonar intersticial infantil.

Enfermedades pulmonares intersticiales, específicas de los lactantes	Enfermedades pulmonares intersticiales, no específicas de los lactantes
<b>A. Trastornos difusos del desarrollo</b>	<b>A. Enfermedad del huésped normal</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Discinesia acinar</li> <li>2. Displasia alveolar congénita</li> <li>3. Displasia alveolocapilar con mala alineación de las venas pulmonares</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Procesos infecciosos y posinfecciosos</li> <li>2. Trastornos relacionados con agentes ambientales: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía por hipersensibilidad</li> <li>• Inhalación de tóxicos</li> </ul> </li> <li>3. Síndromes de aspiración</li> <li>4. Neumonía eosinofílica</li> </ol>
<b>B. Anomalías del crecimiento</b>	<b>B. Enfermedades sistémicas con participación pulmonar</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoplasia pulmonar</li> <li>2. Enfermedad pulmonar crónica neonatal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia broncopulmonar</li> <li>• Enfermedad pulmonar crónica adquirida en recién nacido de término</li> </ul> </li> <li>3. Cambios estructurales pulmonares relacionados con anomalías cromosómicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomía 2</li> <li>• Otros</li> </ul> </li> <li>4. Asociados con cardiopatías congénitas en niños cromosómicamente normales</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico</li> <li>2. Enfermedades de depósito</li> <li>3. Sarcoidosis</li> <li>4. Histiocitosis de células de Langerhans</li> <li>5. Infiltrados neoplásicos</li> </ol>
<b>C. Condiciones específicas de etiología indefinida</b>	<b>C. Enfermedades del huésped inmunocomprometido</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glucogenosis intersticial pulmonar</li> <li>2. Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones oportunistas</li> <li>2. Relacionados con la intervención terapéutica</li> <li>3. Relacionados con trasplante y rechazo</li> <li>4. Daño alveolar difuso de etiología desconocida</li> </ol>
<b>D. Enfermedad por defectos de la función del surfactante</b>	<b>D. Enfermedades que simulan enfermedades intersticiales</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mutaciones de la proteína B del surfactante: patrón histológico dominante, proteinosis alveolar pulmonar y variantes</li> <li>2. Mutaciones de la proteína C del surfactante: patrón histológico dominante, neumonitis crónica de la infancia; también neumonía intersticial descamativa e inespecífica</li> <li>3. Mutaciones ABCA3: patrón histológico dominante, proteinosis alveolar pulmonar y variantes. También neumonitis crónica de la infancia, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial inespecífica</li> <li>4. Histología compatible con defectos del surfactante, pero sin etiología genética reconocida: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinosis pulmonar alveolar</li> <li>• Neumonitis crónica de la infancia</li> <li>• Neumonitis intersticial descamativa</li> <li>• Neumonía intersticial inespecífica</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vasculopatía hipertensiva arterial</li> <li>2. Vasculopatía congestiva incluyendo la enfermedad venooclusiva</li> <li>3. Cambios congestivos relacionados con disfunción cardíaca</li> <li>4. Trastornos linfáticos</li> </ol>

Los datos epidemiológicos de la hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia son limitados y se desconocen la incidencia y prevalencia exactas de esta enfermedad. Sin embargo, se considera una condición rara, probablemente debido al bajo reconocimiento de los pacientes con NEHI. La chILDRN estableció un registro prospectivo que incluyó la participación de 25 centros en los Estados Unidos, con un total de 683 pacientes diagnosticados con diversas enfermedades pulmonares infantiles. De éstos, 155 (23%) fueron diagnosticados con NEHI.<sup>5</sup> En el Hospital Infantil Vanderbilt, se revisaron retrospectivamente 93 casos de chILD entre 1994 y 2011, identificando ocho casos de NEHI, incluidos cinco que no habían sido reconocidos previamente antes de esta revisión.<sup>6</sup>

Deterding y colaboradores llevaron a cabo una revisión retrospectiva de casos clínicos, que incluyó a 15 niños con signos y síntomas de chILD sin una etiología identificada. El análisis morfométrico sugirió que estos niños podrían constituir un grupo distinto de pacientes pediátricos, caracterizados por la ausencia de enfermedades pulmonares conocidas, junto con signos y síntomas clínicos de chILD e hiperplasia de células neuroendocrinas idiopáticas de la infancia. Clínicamente, la edad media de aparición de los síntomas fue de 3.8 meses (rango de 0 a 11 meses). Tras un seguimiento promedio de cinco años, no se reportaron muertes y los pacientes mostraron mejoría.<sup>2</sup>

La causa de la NEHI es desconocida; sin embargo, estudios clínicos han sugerido una posible influencia genética, ya que se han observado patrones familiares en algunos casos y la presencia de una mutación heterocigótica en el gen NKX2-1.<sup>7</sup>

Se describe un caso clínico de NEHI enfocándose en la presentación clínica, el proceso diagnóstico y la importancia de la sospecha temprana para un diagnóstico oportuno.

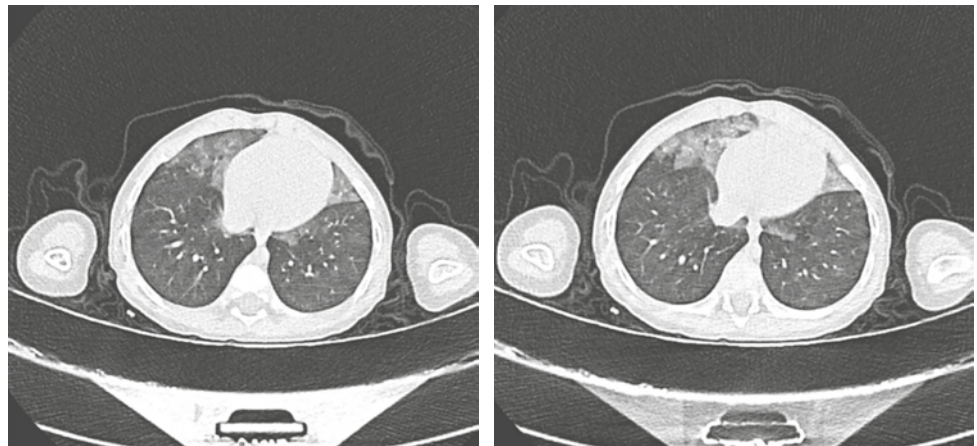
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente lactante masculino de un año ocho meses, nacido a término con un peso de 3,200 g y talla de 51 cm. En sus antecedentes heredofamiliares destaca una hermana con diagnóstico de asma. Entre sus antecedentes personales patológicos se encuentra una evaluación a los tres meses de edad por médico pediatra debido a pobre ganancia de peso, taquipnea y sibilancias, manejado con salbutamol aerosol 100 µg cada ocho horas, con mejoría parcial; a los cuatro meses de edad fue nuevamente valorado por un cuadro caracterizado por sibilancias y ausencia de ganancia ponderal, sin modificaciones en el tratamiento ni establecimiento de un diagnóstico definitivo. Hospitalizado a los cinco meses de edad con diagnóstico de bronquiolitis sin toma de panel respiratorio con radiografía de tórax normal, recibió tratamiento hospitalario con metilprednisolona 2 mg/kg/día, salbutamol inhalado

0.15 mg/kg/día cada ocho horas y oxígeno suplementario un litro por minuto, egresado con tratamiento a base de salbutamol con bromuro de ipratropio aerosol 200 µg/40 µg cada ocho horas y fluticasona aerosol 100 µg cada 12 horas con uso de aerocámara.

Ante la recurrencia de eventos respiratorios, el paciente fue valorado por el área de Neumología Pediátrica sin que se concluyera un diagnóstico definitivo, recibió tratamiento con fluticasona 100 µg cada 12 horas. A pesar de esto no mostró mejoría clínica, persistiendo con pobre ganancia ponderoestatural, hipoxemia y taquipnea; nuevamente fue valorado por Neumología Pediátrica, sospechando enfermedad pulmonar intersticial del lactante, por lo que se realizó una tomografía de tórax que evidenció vidrio despulido que afecta principalmente segmento 3 de pulmón derecho, así como lóbulo medio y región lingular, asociado a datos de atrapamiento aéreo. El paciente fue valorado por Cardiología Pediátrica, que diagnosticó hipertensión pulmonar y descartó defectos estructurales. Ante estos hallazgos se decidió iniciar manejo con oxígeno suplementario continuo a un litro por minuto, budesonida/formoterol aerosol 80 µg/4.5 µg dos disparos cada 12 horas, prednisolona 1 mg/kg/día, salbutamol y bromuro de ipratropio aerosol 200 µg/40 µg cada seis horas, sildenafil 1.5 mg/kg/día y azitromicina 8 mg/kg/dosis en días alternos. Sin embargo, pese al tratamiento, el paciente persistía con taquipnea, sibilancias e hipoxemia, por lo que fue referido a nuestro Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para complementación diagnóstica. Fue valorado por el Servicio de Neumología Pediátrica al año dos meses de edad corroborándose la presencia de hipoxemia de hasta 79%, taquicardia y taquipnea al retiro de oxígeno suplementario, en la exploración física con presencia de *pectus excavatum* y estertores en velcro generalizados. Se inició el abordaje para descartar patologías más frecuentes como fibrosis quística mediante determinación de cloro en sudor, cuyos resultados fueron negativos (7 y 0 mmol/L), así como inmunodeficiencias con perfil de inmunoglobulinas dentro de la normalidad. Ante la alta sospecha de enfermedad pulmonar intersticial del lactante, se realizó tomografía de tórax (*Figura 1*), que mostró datos de atrapamiento aéreo y vidrio despulido en el lóbulo medio y la región lingular. El ecocardiograma evidenció hipoplasia leve de la aorta transversa, presión sistólica pulmonar 34 mmHg, presión media pulmonar 23 mmHg. Con base en los datos clínicos, cumpliendo nueve puntos de la *NEHI Clinical Score*,<sup>3</sup> hallazgos tomográficos de alas de mariposa y la pobre respuesta a tratamiento con esteroides sistémicos, se concluye diagnóstico de hiperplasia de células neuroendocrinas.

Dentro de su manejo, se iniciaron esteroides inhalados a dosis medias y una reducción paulatina de los esteroides sistémicos hasta su suspensión completa, así como el uso continuo de oxígeno suplementario a dos litros por minuto.



**Figura 1:**

Tomografía computarizada simple de tórax: vidrio despulido en lóbulo medio y región lingular.

En las consultas de seguimiento, se logró suspensión diurna de oxígeno suplementario, manteniendo saturaciones de 94-95%. Durante el sueño, se mantuvo el uso de oxígeno suplementario por puntas nasales a 0.25 litros por minuto con oximetrías de pulso de 94-96%. Se observó una disminución de eventos de disnea, y no se han presentado nuevos episodios de sibilancias que requieran ingreso hospitalario.

## DISCUSIÓN

La chILD se manifiesta con síntomas como taquipnea, crepitantes, hipoxemia y/o infiltrados difusos, los cuales deben alertar la búsqueda de trastornos pulmonares intersticiales más específicos. La chILD es difícil de definir debido a la diversidad de enfermedades que engloba, formando un grupo amplio y heterogéneo, mayormente conformado por trastornos raros. Estos trastornos están asociados con una considerable morbilidad y mortalidad, presentando desafíos significativos tanto en su diagnóstico como en su tratamiento.<sup>8</sup> La Sociedad Torácica Americana sugiere que, después de descartar enfermedades comunes que pueden causar enfermedad pulmonar difusa (fibrosis quística, reflujo gastroesofágico y la aspiración recurrente, anomalías estructurales de las vías respiratorias, infección pulmonar, enfermedad cardíaca congénita, inmunodeficiencia congénita o adquirida, discinesia ciliar primaria), se considere que un paciente tiene «síndrome de chILD» si presenta al menos tres de los cuatro criterios siguientes:<sup>1</sup>

1. Síntomas respiratorios (tos, dificultad para respirar o intolerancia al ejercicio).<sup>1</sup>
2. Signos respiratorios (taquipnea en reposo, estertores a la auscultación, tiraje, acropaquias, retraso en el crecimiento o insuficiencia respiratoria).<sup>1</sup>
3. Hipoxemia.<sup>1</sup>

4. Anomalías difusas en una radiografía de tórax o una tomografía computarizada de tórax.<sup>1</sup>

Para los pacientes con síndrome de chILD se recomienda realizar una serie de pruebas diagnósticas para determinar con precisión el diagnóstico del niño. Respecto a la NEHI, un trastorno poco reconocido, es crucial considerar el *Clinical Score*, que ayuda a identificar pacientes con características clínicas compatibles con NEHI. Este score consta de 10 elementos: 1) inicio de los síntomas antes de los 12 meses de edad, 2) retraso del crecimiento, 3) ausencia de acropaquias, 4) ausencia de tos en estado de bienestar, 5) ausencia de sibilancias en estado de bienestar, 6) pared torácica anormal (tórax en tonel o *pectus excavatum*), 7) crepitantes, 8) hipoxemia, 9) taquipnea y 10) retracciones. Cada elemento presente suma 1 punto, y la puntuación total es la suma de estos valores, con un máximo de 10 puntos. Una puntuación de 7 o más se considera indicativa de NEHI.<sup>3</sup>

Las pruebas de función pulmonar en niños revelan diversos grados de obstrucción del flujo de aire. Los hallazgos típicos en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) incluyen opacidades en vidrio deslustrado, principalmente en el lóbulo medio, la língula y/o áreas parahiliares, junto con atrapamiento aéreo que muestra un patrón en mosaico. El diagnóstico de NEHI puede establecerse clínicamente mediante TACAR dentro de un contexto clínico apropiado. En ocasiones puede ser necesaria una biopsia pulmonar, donde los hallazgos histopatológicos de NEHI muestran un aumento en el porcentaje de células neuroendocrinas en las vías respiratorias, que se pueden identificar mejor mediante inmunotinción con bombesina.<sup>3,9</sup>

Los niños con NEHI tratados con broncodilatadores y glucocorticoides no han experimentado mejoría de sus síntomas, a diferencia de aquellos que podrían tener asma. Dervaux y colaboradores, en un estudio con una cohorte de 54 pacientes para analizar su evolución a largo plazo,

reportaron que los corticosteroides fueron ampliamente prescritos al momento del diagnóstico, pero no se observó mejoría respiratoria o nutricional evidente durante el seguimiento. Sus resultados indican que NEHI muestra una mejora globalmente positiva, aunque desigual, con el tiempo.<sup>2,10</sup>

En el caso particular de nuestro paciente, presentó los datos clínicos para sospechar de NEHI apoyado ante los hallazgos tomográficos principales encontrados y nula respuesta a esteroides sistémicos, cursando con mejoría clínica con el transcurso del tiempo y únicamente con tratamiento de soporte.

### CONCLUSIONES

La NEHI es una enfermedad con incidencia y prevalencias aún desconocida, categorizada como una enfermedad rara; sin embargo, esto podría estar subestimado debido al bajo nivel de reconocimiento de la enfermedad. El diagnóstico de NEHI se fundamenta en los hallazgos clínicos y tomográficos, resaltando la importancia de definir características clínicas específicas que ayuden a los médicos en su identificación. Esto no sólo facilitaría un diagnóstico más preciso, sino que también abriría nuevas áreas para investigaciones futuras, buscando mejorar la comprensión y el manejo de esta condición poco reconocida y potencialmente subdiagnosticada.

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

### REFERENCIAS

1. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):376-394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923st.
2. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(2):157-165. doi: 10.1002/ppul.20243.
3. Liptzin DR, Pickett K, Brinton JT, Agarwal A, Fishman MP, Casey A, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Clinical score and comorbidities. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(6):724-728. doi: 10.1513/annalsats.201908-617oc.
4. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1120-1128. doi: 10.1164/rccm.200703-393oc.
5. Nevel RJ, Deutsch GH, Craven D, Deterding R, Fishman MP, Wambach JA, et al. The US national registry for childhood interstitial and diffuse lung disease: report of study design and initial enrollment cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59(9):2236-2246. doi: 10.1002/ppul.26568.
6. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, et al. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics.* 2013;132(4):684-691. doi: 10.1542/peds.2013-1780.
7. Nevel RJ, Garnett ET, Worrell JA, Morton RL, Noguee LM, Blackwell TS, et al. Persistent lung disease in adults with NKX2.1 Mutation and familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1299-1304. doi: 10.1513/annalsats.201603-155bc.
8. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(5):369-378. doi: 10.1002/ppul.20114.
9. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, Wagner BD, Young LR, Deutsch GH, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):238-244. doi: 10.2214/ajr.09.3385.
10. Dervaux M, Thumerelle C, Fabre C, Abou-Taam R, Bihouee T, Brouard J, et al. Long-term evolution of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: the FRENCHI findings. *Eur J Pediatr.* 2023;182(2):949-956. doi: 10.1007/s00431-022-04734-y.



# Coccidioidomicosis diseminada con presentación atípica en paciente inmunocompetente en Chiapas: caso clínico

## Disseminated coccidioidomycosis with atypical presentation in an immunocompetent patient in Chiapas: clinical case

Emmanuel Gabriel Jiménez-Villanueva,\* Carlos Jared Martínez-Pérez,\*  
Luis Alberto Santiago-Martínez,\* Pedro Santiago Escobar-Díaz\*

\*Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud. Tapachula, Chiapas, México.

**RESUMEN.** La coccidioidomicosis es una enfermedad infecciosa infra-diagnosticada a nivel mundial, causada por hongos de la familia *Coccidioides spp*; habitualmente se encuentran en suelos alcalinos y arenosos de regiones cálidas y áridas del hemisferio occidental, como en el norte de México; sin embargo, debido al desplazamiento migratorio se han documentado casos de coccidioidomicosis en regiones no endémicas. El principal sitio de afección son los pulmones; el derrame pleural es poco frecuente. La coccidioidomicosis diseminada afecta al 1% de los pacientes infectados y está asociada con resultados más graves. Se presenta el caso de un masculino de 28 años originario de Chiapas con historia de haber radicado en Baja California, sin inmunocompromiso, referido a nuestra unidad con coccidioidomicosis diseminada de evolución atípica asociada, caracterizada por consolidaciones pulmonares, adenomegalias, abscesos subcutáneos y derrame pleural.

**Palabras clave:** coccidioidomicosis diseminada, coccidioidomicosis en inmunocompetentes, coccidioidomicosis en regiones no prevalentes.

**ABSTRACT.** Coccidioidomycosis is an underdiagnosed infectious disease worldwide, caused by fungi from the *Coccidioides spp.* family. These fungi are typically found in alkaline, sandy soils of warm and arid regions of the western hemisphere, such as northern Mexico. However, due to migratory displacement, cases of coccidioidomycosis have been documented in non-endemic areas. The primary site of involvement is the lungs; pleural effusion is rare. Disseminated coccidioidomycosis affects 1% of infected patients and is associated with more severe outcomes. We present the case of a 28-year-old male from Chiapas, who has a history of residing in Baja California, without immunocompromising conditions, referred to our unit with atypical disseminated coccidioidomycosis characterized by pulmonary consolidations, lymphadenopathy, subcutaneous abscesses, and pleural effusion.

**Keywords:** disseminated coccidioidomycosis, coccidioidomycosis in immunocompetent, coccidioidomycosis in non-prevalence region.

## INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis (CM) es una infección causada por hongos dimórficos de la familia *Coccidioides spp*, descrita por primera vez por Alejandro Posadas en 1892. Habitualmente se encuentran en suelos alcalinos y arenosos de regiones cálidas y áridas del hemisferio occidental;

prosperan en zonas con veranos muy calientes e inviernos sin descensos de temperatura severos y, además, con precipitaciones pluviales anuales bajas.<sup>1</sup> Se considera una enfermedad infradiagnosticada en regiones desérticas del Nuevo Mundo debido a sus síntomas inespecíficos, hallazgos clínicos semejantes con otras enfermedades infecciosas y no infecciosas, falta de pruebas de laboratorio confiables

### Correspondencia:

**Dr. Emmanuel Gabriel Jiménez-Villanueva**

Departamento de Infectología, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud. Tapachula, Chiapas, México.

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

Recibido: 10-X-2024; aceptado: 06-XI-2024.

**Citar como:** Jiménez-Villanueva EG, Martínez-Pérez CJ, Santiago-Martínez LA, Escobar-Díaz PS. Coccidioidomicosis diseminada con presentación atípica en paciente inmunocompetente en Chiapas: caso clínico. Neumol Cir Torax. 2024; 83 (2):171-174. <https://dx.doi.org/10.35366/119287>

Artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





y asequibles que permitan un diagnóstico oportuno y, además, existencia limitada de información epidemiológica actualizada en Latinoamérica.<sup>2</sup>

A nivel mundial se han establecidos zonas endémicas en México, Centroamérica (Guatemala, Honduras) y Sudamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Paraguay y Venezuela), donde estudios genéticos han demostrado que la especie predominante es *C. posadasii*.<sup>3</sup> En Estados Unidos, para el año 2022, de acuerdo a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), se registraron en total 17,612 casos; anualmente se notifican entre 10,000 y 20,000 casos de coccidioidomicosis, principalmente en Arizona y California, con un promedio anual de 200 muertes asociadas a coccidioidomicosis desde 1999 a 2021.<sup>4</sup>

La coccidioidomicosis es una de las micosis sistémicas más prevalentes en México; hasta 1994, anualmente se reportaban aproximadamente 1,500 casos, donde los estados de Nuevo León, Tamaulipas, Chihuahua, Baja California y Sonora fueron los que reportaban mayor número de casos. A partir de 1995, la coccidioidomicosis fue eliminada del registro epidemiológico nacional para enfermedades reportables, por lo que la carga clínica actual de la enfermedad en México es desconocida.<sup>5</sup>

El 60% de las infecciones son asintomáticas, el 40% presentan manifestaciones clínicas similares a resfriado común o neumonía, y únicamente el 1% desarrolla enfermedad diseminada, pudiendo afectar cualquier área del cuerpo. La coccidioidomicosis diseminada puede ser en un solo sitio o en múltiples sitios, se han descrito casos de osteomielitis en huesos pélvicos, sinovitis en articulación de rodilla, linfadenitis mediastinal, peritonitis y meningitis, infecciones de tejidos blandos, infección intramuscular y abscesos subcutáneos.<sup>6</sup> La etnia (ascendencia africana, asiática e hispana), los estados de inmunocompromiso (cáncer, trasplante de órganos, terapia con corticosteroides, quimioterapia, infección por VIH) y algunas alteraciones genéticas son factores de riesgo para coccidioidomicosis diseminada.<sup>7</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 28 años, originario de Frontera Comalapa, Chiapas; campesino, sin enfermedades crónico-degenerativas. Historial de residencia en Tijuana, Baja California, durante un año por motivos laborales, donde trabajaba en fábrica de productos electrónicos.

Inicia padecimiento actual cuatro meses previos a hospitalización, con alzas térmicas, precedidas de escalofríos y seguidas de diaforesis, sin predominio de horario; tos seca ocasional, disnea MMRC 3, náuseas y pérdida no intencionada de aproximadamente 15 kg. Un mes después refiere crecimiento de ganglio supraclavicular izquierdo, además,

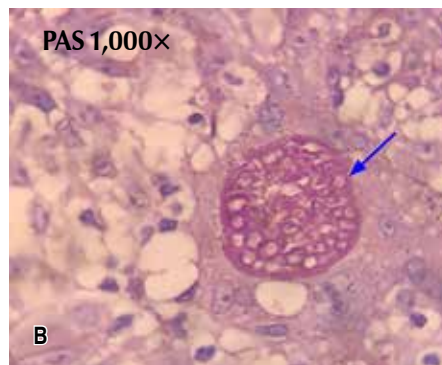
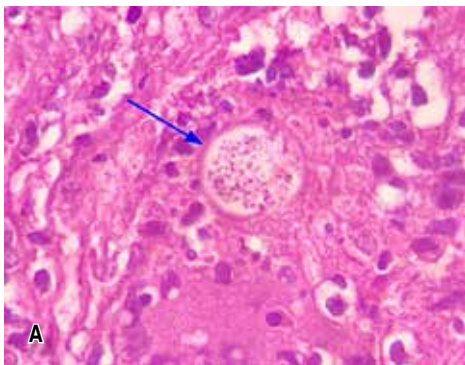
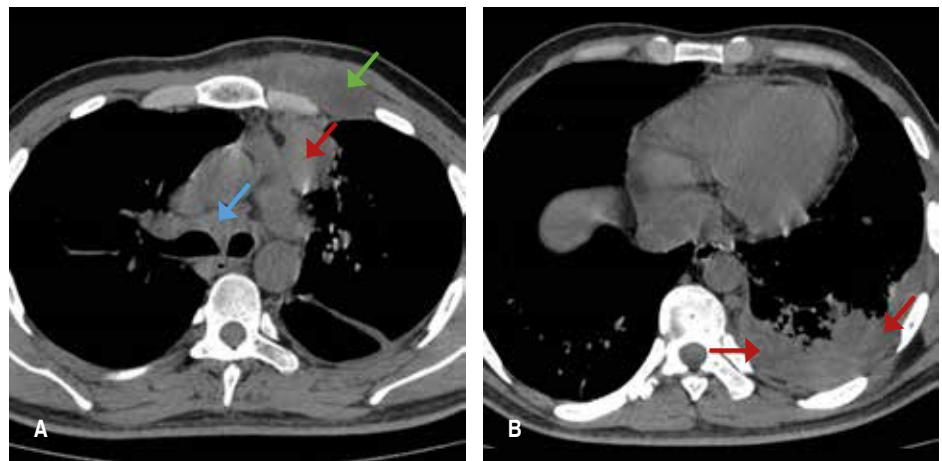
aumento de volumen en región costal derecha y dorsal izquierda. Protocolo de estudio externo con radiografía de tórax donde se identifica derrame pleural izquierdo, consolidación basal izquierda y nódulo cavitado en misma región, por lo que se realiza toracocentesis izquierda con extracción de 1,000 mL de líquido y broncoscopia con toma de biopsia bronquial que reporta inflamación crónica inespecífica. No se logra definición diagnóstica por lo que inician múltiples esquemas antimicrobianos a base de clindamicina, cefalosporinas y aminopenicilinas, sin mostrar mejoría clínica. Deciden iniciar tratamiento para tuberculosis en fase intensiva con cuatro fármacos, nuevamente sin evolución clínica favorable, por lo que realizan referencia a nuestra institución, en donde decidimos suspender antibióticos y tratamiento de tuberculosis.

**Exámenes de laboratorio/gabinete externos.** Reporte de biopsia de mucosa bronquial mediante fibrobroncoscopia: mucosa respiratoria con inflamación crónica inespecífica; citopatológico de lavado broncoalveolar (LBA) con reacción inflamatoria moderada, de características neutrofílicas y linfocíticas, además de células mesoteliales reactivas. Cultivo de LBA: positivo para *Klebsiella spp*, negativo para *Mycobacterium tuberculosis*; citopatológico de líquido pleural con reacción inflamatoria moderada, neutrofílico y linfocítico, células mesoteliales reactivas; citoquímico de líquido pleural: glucosa 70 mg/dL, deshidrogenasa láctica (DHL) 158 U/L, proteínas 6.7 g/dL, leucocitos 15-20 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 95%, tinción de Gram negativa, determinación de adenosina desaminasa (ADA) 28 U/L. Prueba rápida para VIH: no reactivo.

**Exámenes de laboratorio institucionales.** Hemoglobina 9.9 g/dL, hematocrito 32, volumen corpuscular medio (VCM) 80 fL, hemoglobina corpuscular media (HCM): 31.4 pg, leucocitos 13,190/mm<sup>3</sup>, segmentados 85%, plaquetas 1'158,000/mm<sup>3</sup>, procalcitonina < 0.5 ng/mL. Cultivo de expectoración: negativo. Tinción de Gram y tinción azul de algodón de líquido de drenaje de absceso subcutáneo torácico izquierdo: identificación de hifas septadas macrosefonadas, ramificadas sin aparentes formas de reproducción. Examen directo con hidróxido de potasio (KOH) de drenaje de absceso subcutáneo torácico izquierdo se identifican esférulas de doble membrana sugerente de *Coccidioides spp*. Cultivo de drenaje de absceso subcutáneo torácico izquierdo: desarrollo de *Coccidioides spp*; determinación de anticuerpos anticoccidioides séricos IgG e IgM: ambas positivas. Radiografía de tórax portátil: derrame pleural izquierdo. Tomografía axial computarizada simple de tórax: derrame pleural izquierdo, conglomerados ganglionares cervicales y mediastinales, así como áreas de consolidaciones posterior y lateral-basal izquierda (*Figura 1*). Biopsia de ganglio cervical izquierdo para análisis histopatológico con identificación de células gigantes y esférulas con endosporas en su interior. (*Figura 2*).

**Figura 1:**

Tomografía axial computarizada simple de tórax. **A)** Ventana mediastinal, corte axial: consolidación pulmonar izquierda; imagen heterogénea sugestiva de colección con afección a tejidos blandos (flecha verde) sin condicionar erosión de estructuras óseas; adenomegalias mediastinales (flecha azul). **B)** Ventana mediastinal, corte axial: en espacio pleural izquierdo, se identifica derrame pleural (flechas rojas) que condiciona atelectasia pasiva.

**Figura 2:**

Cortes histológicos de biopsia de absceso pulmonar. Estudio histopatológico de absceso pulmonar: **A)** Tinción de hematoxilina y eosina: se visualizan células gigantes y esférulas con paredes gruesas de 50  $\mu\text{m}$  de diámetro mayor. **B)** Tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS): se visualizan endosporas dentro de esférulas.

Por lo anterior, se decide iniciar tratamiento con anfotericina B desoxicolato en fase intensiva; con mejoría clínica y sin eventualidades, determinando así el egreso hospitalario. Sin embargo, dos semanas después, el paciente acude por presentar nuevamente alzas térmicas, además de aumento de volumen a nivel proximal de antebrazo derecho acompañado de aumento de temperatura local y eritema leve. Se decide reingresararlo e iniciar tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis de 4 mg/kg cada 24 h. Paciente con mejoría clínica, sin alzas térmicas y con disminución de volumen en lesión, por lo que se decide egreso hospitalario, con tratamiento de mantenimiento con itraconazol para seguimiento en el área de la Consulta Externa. Un año después del tratamiento, el reporte de anticuerpos anticoccidioides IgM es negativo, por lo que se decide suspensión de tratamiento y alta definitiva del servicio.

## DISCUSIÓN

*Coccidioides spp.* son hongos que habitan de forma común suelos áridos de los estados fronterizos del sur de Estados Unidos y norte de México, donde las condiciones del suelo y clima favorecen la supervivencia de dicho microorganismos.

La incidencia de coccidioidomycosis ha aumentado significativamente en las últimas dos décadas en regiones no endémicas, la mayoría de estos casos son importados por pacientes después de viajar o exponerse en zonas endémicas.<sup>8</sup> Los viajeros y personas en situación de movilidad que visitan o transitan hacia regiones endémicas determina un riesgo elevado de exposición a diversos microorganismos que no son prevalentes en sus localidades de origen. Nuestro paciente contaba con el historial de residencia durante un año en Tijuana, Baja California, debido a la búsqueda de mejores condiciones laborales, lo que constituye su exposición a una región de alto riesgo de contagio por *Coccidioides spp.*

La coccidioidomycosis en su forma diseminada es poco frecuente; sin embargo, se presenta con regularidad en sujetos en estado de inmunocompromiso.<sup>7</sup> El derrame pleural en pacientes con coccidioidomycosis se detecta en aproximadamente 5 a 15% de los casos; es una manifestación frecuente en las formas pulmonares de la infección y muy rara vez se observa en enfermos con coccidioidomycosis diseminada.<sup>9</sup> Es posible que los pacientes inmunocompetentes sean capaces de «localizar» la infección en los pulmones al montar una respuesta

inflamatoria vigorosa, lo que se traduce en un aumento de la permeabilidad vascular de la pleura debido a citoquinas proinflamatorias, lo que provoca la formación de derrame pleural. Los pacientes con una forma diseminada de la enfermedad son menos propensos a generar una intensa respuesta inflamatoria en los pulmones, lo cual resulta en menos inflamación pleural y formación de derrame pleural.<sup>10</sup> Consideramos que en el caso de nuestro paciente —a pesar de no haberse identificado algún factor de inmunocompromiso—, al no estar expuesto previamente a esporas del hongo *Coccidioides spp.*, no poseía una memoria inmunológica que hubiera podido limitar la diseminación del proceso infeccioso.

El cultivo de muestras continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de coccidioidomycosis, seguido del análisis histopatológico y citológico; sin embargo, además de ser directamente dependiente de la calidad de la muestra, dicho procedimiento requiere un nivel de bioseguridad del laboratorio categoría 3,3 lo que condiciona una limitada disponibilidad en hospitales públicos de México. Nuestro hospital carece de laboratorio de microbiología con dicho requerimiento, por lo que el cultivo se realizó de manera subrogada. La identificación de hifas septadas macrosifonadas en pacientes con coccidioidomycosis es un hallazgo microbiológico poco común; no obstante, existen reportes aislados sobre dicho hallazgo en infecciones diseminadas asociadas a las esférulas con endosporas en su interior.

### CONCLUSIONES

La incidencia de coccidioidomycosis ha aumentado en épocas recientes en lugares de baja prevalencia en relación a un fenómeno de movilidad poblacional a nivel global. La coccidioidomycosis es un reto diagnóstico en pacientes inmunocompetentes por presentación atípica en su forma diseminada.

**Agradecimientos:** los autores extienden su gratitud hacia la Dra. Ana Karen López Villatoro por su colaboración para la descripción de las imágenes radiológicas; y también al Dr. Ángel Medardo Molina Cruz por su colaboración en la descripción histopatológica de la biopsia ganglionar.

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

### REFERENCIAS

1. Brown J, Benedict K, Park BJ, Thompson GR 3rd. Coccidioidomycosis: epidemiology. *Clin Epidemiol.* 2013;5:185-197. doi: 10.2147/clep.s34434.
2. Gastélum-Cano JM, Dautt-Castro M, García-Galaz A, Felix-Murray K, Rascón-Careaga A, Cano-Rangel MA, et al. The clinical laboratory evolution in coccidioidomycosis detection: future perspectives. *J Mycol Med.* 2021;31(3):101159. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101159.
3. Williams SL, Chiller T. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of coccidioidomycosis. *J Fungi (Basel).* 2022;8(7):666. doi: 10.3390/jof8070666.
4. Facts and stats about Valley fever. CDC. Valley fever (Coccidioidomycosis). 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/valley-fever/php/statistics/index.html>
5. Laniado-Laborin R, Arathoon EG, Canteros C, Muñoz-Salazar R, Rendon A. Coccidioidomycosis in Latin America. *Med Mycol.* 2019;57(Supplement\_1): S46-S55. doi: 10.1093/mmy/myy037.
6. Johnson RH, Sharma R, Kuran R, Fong I, Heidari A. Coccidioidomycosis: a review. *J Investig Med.* 2021;69(2):316-323. doi: 10.1136/jim-2020-001655. Erratum in: *J Investig Med.* 2021;69(8):1486. doi: 10.1136/jim-2020-001655corr1.
7. Odio CD, Marciano BE, Galgiani JN, Holland SM. Risk factors for disseminated coccidioidomycosis, United States. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(2):308-311. doi: 10.3201/eid2302.160505.
8. Diaz JH. Travel-related risk factors for coccidioidomycosis. *J Travel Med.* 2018;25(1). doi: 10.1093/jtm/tay027.
9. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med.* 1980;69(4):507-512. doi: 10.1016/0002-9343(80)90460-x.
10. Thompson GR 3rd, Sharma S, Bays DJ, Pruitt R, Engelthaler DM, Bowers J, et al. Coccidioidomycosis: adenosine deaminase levels, serologic parameters, culture results, and polymerase chain reaction testing in pleural fluid. *Chest.* 2013;143(3):776-781. doi: 10.1378/chest.12-1312.



# Endogamia y medicina

## Endogamy and medicine

Luis Torre-Bouscoulet\*

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

**Citar como:** Torre-Bouscoulet L. Endogamia y medicina. *Neumol Cir Torax*. 2024; 83 (2):175-176. <https://dx.doi.org/10.35366/119288>

*Érase dos peces jóvenes que nadaban juntos cuando de repente se toparon con un pez viejo que los saludó y les dijo, «Buenos días, muchachos ¿Cómo está el agua?» Los dos peces jóvenes siguieron nadando un rato, hasta que eventualmente uno de ellos miró al otro y le preguntó, «¿Qué demonios es el agua?»*  
David Foster Wallace (2005)

La palabra endogamia se refiere al matrimonio o reproducción entre personas con ascendencia común; es decir, entre sujetos de la misma familia, linaje o grupo geográfico, religioso, étnico. Desde el punto de vista social, el comportamiento endogámico es el rechazo a la incorporación de miembros ajenos a un grupo en particular.<sup>1</sup> El objetivo, explícito o no, de la endogamia es evitar la heterogeneidad. La homogeneidad siempre es más cómoda, más segura. Las tribus, con sus conductas endogámicas se proponían garantizar su funcionamiento, mantenerse sin cambios, mantenerse homogéneas, en paz. La cohesión del grupo era lo más importante. La unión del grupo era la gran estrategia para sobrevivir.

Artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Las aparentes ventajas de la endogamia son de corta duración y se eclipsan por sus enormes desventajas. En la historia de la humanidad abundan los ejemplos de grupos endogámicos con el fin de preservar la pureza de la sangre. El propósito religioso/ideológico de mantener la «pureza de la sangre» es una empresa biológicamente muy costosa por las consecuencias negativas en la capacidad de adaptación. Los sistemas biológicos endogámicos disminuyen la diversidad genética lo que limita el proceso evolutivo. Las enfermedades genéticas recesivas son un buen ejemplo de las consecuencias negativas de la endogamia.<sup>2</sup> La endogamia juega a favor de la extinción. Por el contrario, la exogamia —con su heterogeneidad biológica, social, cultural— juega a favor de la supervivencia. La diversidad es la mejor herramienta para la adaptación.<sup>3</sup>

En los grupos médicos, al igual que en sociedades tribales, se practican con frecuencia conductas endogámicas que promueven la unión entre sus miembros y el rechazo a los ajenos. Al negarse a la incorporación de nuevos sujetos y por lo tanto de nuevas ideas, se limita el desarrollo de ese grupo. Durante la formación de especialistas y en la vida profesional, es conveniente tener una actitud exogámica. La experiencia de exponernos ante la comunidad científica ya sea en congresos o en estancias académicas, incluso con la publicación de artículos científicos, nos ayuda a reconocer nuestras fortalezas y debilidades y con ello fomentamos un ambiente de humildad y de aspiración por cumplir objetivos de mayor alcance. Si nos limitamos a pensar que somos intelectualmente autosuficientes, no sólo fomentamos un ambiente de arrogancia sino también de endogamia y de estancamiento en el desarrollo. No podemos —ni debemos— creer que somos extraordinariamente competentes o que somos dignos de un reconocimiento desmedido sólo porque los miembros de la tribu así lo consideran. No debemos caer en la tentación de creernos nuestras propias invenciones. Debemos exponernos al orden mundial para que podamos construir una mejor idea de nosotros mismos, de nuestros

centros hospitalarios, de nuestras universidades, etcétera, y con esa perspectiva planear y llevar a cabo proyectos ambiciosos que nos conduzcan por la senda del desarrollo. Si nos seguimos regodeando en nuestra propia mitología estaremos en un ambiente mediocre, limitativo y, naturalmente, endogámico. Las palmaditas autocomplacientes en la espalda sólo conducen a más endogamia.

Ejemplos de primera mano hay muchos. Cuando se incorpora un nuevo elemento suele haber una actitud expectante y defensiva en el resto de los integrantes del grupo, sin reconocer que ese nuevo integrante generará una dinámica diferente (quizá mejor o peor) ante la cual el grupo tendrá que adaptarse. Es decir, el nuevo elemento representará un reto adaptativo para el grupo y, con ello, sus integrantes tendrán que desarrollar, de forma individual, nuevas habilidades adaptativas para seguir siendo útil al grupo. Quienes no logren desarrollar esas habilidades serán apartados del grupo. La pregunta sería: ¿Cómo podemos tener más habilidades adaptativas? ¿Cómo es que los médicos o las instituciones o sociedades médicas podemos desarrollar esas habilidades adaptativas? El conocimiento médico y las competencias no son suficientes para adaptarnos; al contrario, el conocimiento puede ser tan rígido que limite la adaptación. La mejor forma de promover esas habilidades es incorporando elementos externos que le den heterogeneidad al grupo y a los sujetos que forman el grupo. La exogamia es un ingrediente muy importante en el desarrollo de los sujetos, de las instituciones, de las sociedades.

Un ejemplo de exogamia lo hemos vivido quienes nos dedicamos a la fisiología respiratoria. La atmosfera exogámica de aceptación de elementos externos y de heterogeneidad permitió que la fisiología respiratoria se nutriera con el talento de neumólogos pediatras, médicos ocupacionales, médicos del deporte, anestesiólogos, licenciados en terapia respiratoria, alergólogos, kinesiólogos, epidemiólogos, cardiólogos, ingenieros biomédicos, físicos, etcétera, lo que ha permitido avanzar con programas de educación médica más sólidos, de mayor alcance y con una fabulosa oportunidad de



interacción profesional. Lo mismo ha sucedido con la Academia Mexicana de Medicina del Dormir,<sup>4</sup> inicialmente éramos cuatro miembros y las reuniones anuales tenían un alcance mínimo; ahora, más de una década después y gracias a prácticas incluyentes y exogámicas se inscriben, cada año, más de 500 personas al congreso internacional de la especialidad. De esas reuniones científicas con participantes heterogéneos, surgen nuevas ideas, proyectos, estrategias; en una palabra, surge y se reafirma el desarrollo. En la diversidad es donde se encuentran las oportunidades para el desarrollo biológico, social, académico, etcétera.

Los especialistas en formación deben desarrollar un pensamiento crítico basado en la heterogeneidad de las discusiones intelectuales, deben cuestionar al statu quo y exponerse a disonancias científicas basados en evidencias, deben alejarse de la comodidad que otorga la endogamia donde todos somos tan buenos como la imaginación lo permita. México es el país

de la endogamia; somos los mejores del mundo en todo y, al mismo tiempo, perdemos en todo. Como lo dice la vox populi: «jugamos como nunca y perdimos como siempre». Nos creemos nuestros cuentos; creamos mitología social y pseudocientífica que es abrazada de inmediato por una gran cantidad de personas independientemente de su nivel de escolaridad. Debemos promover que nuestros residentes, especialmente los de neumología, rompan el paradigma de la endogamia y se aventuren a exponerse a otras formas de pensar y de hacer. Las rotaciones en el extranjero y las participaciones en congresos son un buen inicio para aceptar y adoptar lo ajeno, lo heterogéneo. Quienes permanezcan en la endogamia van por buen camino hacia la extinción científica.

#### REFERENCIAS

1. Skourtanioti E, Ringbauer H, Gnechi Ruscone GA, Bianco RA, Burri M, Freund C,

- et al.* Ancient DNA reveals admixture history and endogamy in the prehistoric Aegean. *Nat Ecol Evol.* 2023;7(2):290-303. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41559-022-01952-3>
2. Weslati R, Ouederni M, Ruffo G, Khaled MB, Kouki R, Di Girgenti C, *et al.* Consanguineous unions and endogamy in families of beta-thalassaemia patients from two Mediterranean populations: Tunisia and Italy. *Ann Hum Biol.* 2019;46(7-8):610-615. Available in: <https://doi.org/10.1080/03014460.2019.1695936>
3. Darwin Ch. *El Origen de las Especies*. Editorial Austral. 2018. ISBN13 9786070738555.
4. Academia Mexicana de Medicina del Dormir A.C. Fecha de consulta: 2 mayo 2024. Accesible en: [www.medicinadeldormir.org](http://www.medicinadeldormir.org)

#### 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](mailto: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](http://WWW.CONGRESONEUMOLOGIA2025.MX)

✕ **btc**