

Revista Colombiana de Neumología

TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

Volumen 33 Número 1 | 2021



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Inmunohistoquímica y Arquitectura Genómica en el Cáncer Pulmonar: Perspectiva desde la Cirugía de Tórax.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Tuberculosis miliar paucibacilar secundaria al manejo con etanercept en artritis reumatoide. Reporte de caso.
Neumotórax espontáneo sintomático en un recién nacido, reporte de un caso.
Embolia pulmonar en presencia de infección por sars - cov 2: una presentación atípica en un paciente joven.
Fístula traqueoesofágica, a propósito de un caso.

OTROS

Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar: Elementos de Gestión y Gobernanza Científica.



PUBLICACIÓN OFICIAL

Revista Colombiana de
Neumología

VOLUMEN 33 N.º 1 AÑO 2021

Carrera 7 Bis No. 123 - 52 Oficina 202, Teléfonos: 601 322 23 35 Cel. 316 693 42 60

Página Internet: www.asoneumocito.org / E-mail: asoneumocito@asoneumocito.org

Incluida en el Índex Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.

Incluida en SIBRA

Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX
JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2019 - 2021

PRESIDENTE

Dr. Carlos Eduardo Matiz Bueno

VICEPRESIDENTE

Dr. Luis Fernando Rueda Marulanda

FISCAL PRINCIPAL

Dra. Liliana Fernández Trujillo

FISCAL SUPLENTE

Dr. Darío Londoño Trujillo

TESORERO PRINCIPAL

Dr. Héctor Enrique Paul González

TESORERO SUPLENTE

Dr. Jorge Luis Quintero Barrios

SECRETARIA

Dra. Claudia Patricia Díaz Bossa

PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE

Dra. Ledys del Carmen Blanquicett Barrios

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE

Dr. Franco Eduardo Montufar Andrade

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL

Dr. Mauricio Ariel Orozco Levi

PRESIDENTE CAPÍTULO EJE CAFETERO

Dr. Manuel Conrado Pacheco Gallego

PRESIDENTE CAPÍTULO CENTRAL

Dr. German Augusto Díaz Santos

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR

Dra. Socorro Isabel Palacios Ortega

**PRESIDENTE XIX CONGRESO COLOMBIANO
DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX**

Dr. Mauricio Ariel Orozco Levi

GRUPO EDITOR REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA 2021

EDITOR EN JEFE

Liliana Fernández Trujillo

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Elí Martínez

Luis Fernando Ángel

Carlos Jiménez

Alejandro Bertolotti

Ángela María Takano

Dennis Rosen

Adnan Majid

Antonio Anzueto

Jaime Palomino

Blanca Cecilia Chaparro

COORDINADOR DE EDITORES ASOCIADOS

José Gabriel Bustillo

EDITORES ASOCIADOS

Luz Fernanda Sua

Luis Fernando Giraldo

Alejandro Casas

Mauricio Orozco-Levi

Alba Lucía Ramírez

Mauricio Velásquez

Fabio Varón

Alejandra Cañas

Alirio Rodrigo Bastidas

Gustavo Adolfo Hincapié

Carlos Torres

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA N.º 962
de la Administración Postal Nacional

Revista Colombiana de
Neumología

VOLUMEN 33 N.º 1 AÑO 2021

CONTENIDO

EDITORIAL

- Trabajo en Equipo 5

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Inmunohistoquímica y Arquitectura Genómica en el Cáncer Pulmonar: Perspectiva desde la Cirugía de Tórax 6
Álvaro Casallas Gómez.

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Tuberculosis miliar paucibacilar secundaria al manejo con etanercept en artritis reumatoide. Reporte de caso 19
Santiago Romero, María Daniela Polania, Carolina Prieto, Andreina Zannin Ferrero, Paola Gabriela Zuleta Quintero, Luis Gustavo Celis.
- Neumotórax espontáneo sintomático en un recién nacido, reporte de un caso 25
Jaime Alberto Urbiña Villarraga, María Catalina Medina Escobar, Carlos Julián Contreras Merchan, Diego Alejandro Torres Gómez.
- Embolia pulmonar en presencia de infección por sars - cov 2: una presentación atípica en un paciente joven 31
María Cristina Martínez Ávila, Amílkar José Almanza Hurtado, Zulay Mondol, Alvaro Trespalacios Sierra, Alejandro De Jesús Blanquicett, Mario Andrés Pineda Paternina, Kelly Mesa Gamarra.
- Fístula traqueoesofágica, a propósito de un caso 37
Luz Alejandra Vargas Espíndola, Ana Milena Callejas, Alfredo Saavedra, Edgar Alberto Sánchez Morales Rodríguez.

OTROS

- Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar: Elementos de Gestión y Gobernanza Científica 43
Mauricio Orozco-Levi, Rafael Conde Camacho, Manuel Conrado Pacheco, Alejandro Londoño Villegas.

Revista Colombiana de
Neumología

VOLUMEN 33 N.º 1 AÑO 2021

CONTENTS

EDITORIAL

- Trabajo en Equipo 5

REVIEW ARTICLES

- Immunohistochemistry and genomic architecture in lung cancer: a perspective from chest surgery 6
Álvaro Casallas Gómez.

CASE REPORTS

- Paucibacilar miliar tuberculosis secondary to management with etanercept in rheumatoid arthritis. A case report 19
Santiago Romero, María Daniela Polania, Carolina Prieto, Andreina Zannin Ferrero, Paola Gabriela Zuleta Quintero, Luis Gustavo Celis.
- Symptomatic spontaneous pneumothorax in a newborn: a case report 25
Jaime Alberto Urbiña Villarraga, María Catalina Medina Escobar, Carlos Julián Contreras Merchan, Diego Alejandro Torres Gómez.
- Pulmonary embolism in the presence of SARS CoV-2 infection: An atypical presentation in a young patient 31
María Cristina Martínez Ávila, Amilkar José Almanza Hurtado, Zulay Mondol, Alvaro Trespalacios Sierra, Alejandro De Jesús Blanquicett, Mario Andrés Pineda Paternina, Kelly Mesa Gamarra.
- Tracheoesophageal fistula, a case report 37
Luz Alejandra Vargas Espindola, Ana Milena Callejas, Alfredo Saavedra, Edgar Alberto Sánchez Morales Rodríguez.

OTHER

- The Colombian Network of Pulmonary Hypertension: elements of management and scientific governance 43
Mauricio Orozco-Levi, Rafael Conde Camacho, Manuel Conrado Pacheco, Alejandro Londoño Villegas.

Trabajo en Equipo

En este número de la revista publicamos la iniciativa de la Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar, sus elementos de gestión y gobernanza científica, como una muestra de trabajo en equipo liderado por miembros de nuestra Asociación. En la propuesta no solo está involucrada la Asociación de Neumología, sino también otras instituciones, especialidades médicas y paramédicas que tienen intereses similares en el estudio, diagnóstico, tratamiento e investigación de la hipertensión pulmonar, incluso con una estructura que permitiría la participación de otros países de Latinoamérica. Pienso que los esfuerzos de trabajo en equipo son la clave para afrontar la complejidad de la medicina moderna, las decisiones con respecto a las mejores opciones de tratamiento para los pacientes y la responsabilidad en la selección de medicamentos de alto costo.

También tenemos en esta oportunidad una revisión muy bien lograda sobre la inmunohistoquímica y arquitectura genómica en el cáncer de pulmón, desde la perspectiva de la cirugía de tórax, en la cual se hace énfasis en lo que pasa más allá de la biopsia, los avances y el conocimiento de las alteraciones genómicas que en este momento le han dado un viraje a la terapia personalizada en el cáncer de pulmón.

Tenemos como siempre casos clínicos muy interesantes, que nos ilustran situaciones que vivimos día a día; en primer lugar, uno que tiene que ver con la infección por SARS Cov-2 donde se describe la presentación atípica de la embolia pulmonar, una complicación común en la infección por COVID 19. En otro vemos las infecciones que se presentan en los individuos inmunosuprimidos por medicamentos biológicos, en este caso, una tuberculosis miliar paucibacilar en presencia de terapia con etanercept.

Se presenta además un caso y revisión de la literatura de fistulas traqueoesofágicas y un caso de neumotórax espontáneo en el recién nacido.

Es muy agradable presentar una muestra con participación no solo de neumólogos sino además de pediatras, cirujanos de tórax y médicos en entrenamiento, que refleja el carácter multidisciplinar de nuestra revista.

Por otra parte, la revista está llevando a cabo la actualización de su visibilidad en el OJS (Open Journal System) de tal manera que sea mas ágil, cómoda y asequible la navegación por el portal. También hemos actualizado la política editorial. Los invito a seguir participando con sus trabajos de investigación, revisiones de tema y reportes de caso en la Revista Colombiana de Neumología.

Liliana Fernández-Trujillo
Editora en Jefe
Revista Colombiana de Neumología

Inmunohistoquímica y arquitectura genómica en el cáncer pulmonar: perspectiva desde la cirugía de tórax

Immunohistochemistry and genomic architecture in lung cancer: a perspective from chest surgery

Álvaro Casallas Gómez, MD. FACS¹

Resumen

El cáncer pulmonar en los Estados Unidos para el año 2020 representó la segunda causa de cáncer y la primera causa de mortalidad por cáncer. En 2016 se reportaron 538.000 casos de cáncer pulmonar con 80.775 hombres y 68.096 mujeres fallecidas en el mismo año. La sobrevivida a cinco años referida en el año 2011 de 15.6 % se elevó a 19.4 % en 2019, probablemente asociada a disminución de personas fumadoras y, en especial, por avances en terapias farmacológicas focalizadas y al desarrollo de inmunoterapias.

El adenocarcinoma pulmonar particularmente en mujeres jóvenes y no fumadoras ha evidenciado incidencia aumentada. No obstante, la sobrevivida en esta población ha tenido avances significativos asociados a un mejor conocimiento actual de mecanismos biológicos y genéticos identificables en el cáncer pulmonar y a una mejor clasificación de estos tumores en tipos y subtipos.

Numerosos avances en técnicas de inmunohistoquímica (en el diagnóstico y clasificación del cáncer del pulmón y selección de casos para análisis molecular) y el conocimiento de alteraciones genómicas asociadas a varios tipos de cáncer pulmonar, han cambiado su enfoque de tratamiento, en especial en estadios avanzados de la tumorigénesis. Oncogenes y genes supresores tumorales han sido identificados y han hecho posible el desarrollo de novedosos agentes terapéuticos con un blanco focalizado bien definido, así como la inmunoterapia como opción adicional terapéutica para esta patología.

Esta revisión tiene el propósito de proporcionar una guía simple y sencilla sobre lo que llamo la arquitectura tumoral (inmunohistoquímica y análisis molecular) del cáncer de pulmón, en sus tipos con mayor frecuencia.

Palabras clave: cáncer pulmonar; adenocarcinoma; inmunohistoquímica;

¹Cirugía General y Cirugía del Tórax. Maestría en Administración de Salud. Especialista en Salud Ocupacional. Profesor Asociado Departamento de Cirugía Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Médico Adscrito Grupo Cirugía de Tórax Fundación Santa Fe de Bogotá. Jefe Cirugía de Tórax Clínica de Marly. Bogotá, Colombia.

Autor de Correspondencia

Álvaro Casallas Gómez
Correo electrónico:
acasallasg@unal.edu.co

Recibido: 09/06/2021

Aceptado: 10/07/2021

biología tumoral; genética; biopsias líquidas.

Abstract

Lung cancer represented the second leading cause of cancer and the leading cause of cancer mortality in the United States by 2020. In 2016, 538,000 lung cancer cases were reported, with 80,775 men and 68,096 women dying in the same year. The five-year survival rate of 15.6 % in 2011 rose to 19.4 % in 2019, probably associated with a decrease in smokers, mainly due to advances in targeted pharmacological therapies and the development of immunotherapies.

Pulmonary adenocarcinoma, particularly in young, nonsmoking women, has shown an increased incidence. However, survival in this population has had significant advances associated with a better, updated understanding of identifiable biological and genetic mechanisms in lung cancer and a better classification of these tumors into types and subtypes.

Numerous advances in immunohistochemical techniques (in the diagnosis and classification of lung cancer and selection of cases for molecular analysis) and the knowledge of genomic alterations associated with various lung cancer types have changed their treatment approach, especially in advanced stages of tumorigenesis. Oncogenes and tumor suppressor genes have been identified, making possible the development of novel therapeutic agents with a well-defined, focused target and immunotherapy as an additional therapeutic option for this pathology.

This review is intended to provide a straightforward guide to the tumor architecture (immunohistochemistry and molecular analysis) of lung cancer in its most common types.

Keywords: lung cancer; adenocarcinoma; immunohistochemistry; tumor biology; genetics; liquid biopsies.

Introducción

El cáncer pulmonar es actualmente un problema de salud pública en diferentes países. Según un reporte de los Estados Unidos en 2020, el cáncer de pulmón fue la segunda causa de todos los cánceres y líder en mortalidad. Se calculó en 2016 un total de 538.243 personas afectadas por esta patología con mortalidad de 80.775 hombres y 68.095 mujeres en el mismo año. El Programa de Evaluación Epidemiológica y Resultados en 2011, reporta sobrevivida a cinco años de 15.6 % y para 2019 de 19.4 %, incremento probablemente asociado a disminución de fumadores, a la radioterapia estereotáctica y a avances logrados en terapias farmacológicas focalizadas o dirigidas e inmunoterapia (1).

Es un hecho notorio el incremento del cáncer pulmonar tipo adenocarcinoma, en mujeres jóvenes usualmente no fumadoras. Se ha encontrado en este grupo de población avances significativos en la sobrevivida en todos los estadios de la enfermedad, soportado entre otros factores por el conocimiento actual de mecanismos biológicos y genéticos identificables en el cáncer pulmonar, tanto en mujeres como en hombres y en el mejor reconocimiento de tipos y subtipos de tumores. Por otra parte, se debe tener en cuenta que cerca de un 57 % de tumores del pulmón son diagnosticados como

lesiones con metástasis extratorácicas, con solo un 16 % de tumores confinados al sitio primario de origen, lo cual obliga a implementar estrategias que permitan un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno (1).

En las últimas décadas se han producido avances significativos en el diagnóstico y clasificación del cáncer del pulmón con el desarrollo y aplicación de técnicas de inmunohistoquímica, las cuales han sido aplicadas a los grupos tumorales principales como el carcinoma escamo celular, el carcinoma de células grandes, el carcinoma neuroendocrino de células grandes y de manera más específica en el grupo del adenocarcinoma con ampliación y caracterización creciente de sus subtipos oncológicos. Las técnicas de inmunohistoquímica también proveen un marco referencial para los tipos de tumores que son susceptibles de análisis molecular. Además, a través de biomarcadores específicos hacen posible excluir tumores de origen metastásico.

El proceso de desarrollo tumoral pulmonar desde la displasia, lesiones pre invasivas o carcinoma in situ hasta el cáncer localizado o metastásico es complejo y está determinado por la acumulación progresiva de oncogenes con ganancia predominante en su función para crecimiento tumoral y a la vez genes supresores de dicho crecimiento, con pérdida recesiva de su función normal de control. Estas son alteraciones genó-

micas originadas en mutaciones somáticas, deleciones en genes homocigotos, amplificación de genes y translocaciones o en cambios epigenéticos en cromosomas de DNA, que producen desregulación de los cursos celulares normales y su replicación, con lo cual células premalignas se hacen tumorogénicas. Muchos oncogenes y genes supresores tumorales han sido identificados, permitiendo viabilizar el desarrollo de novedosos agentes terapéuticos con un blanco focalizado bien definido. Son complemento al cribado con escanografía de tórax de baja dosis del cáncer pulmonar (2,3).

En esta revisión se expone inicialmente la susceptibilidad genética familiar al cáncer pulmonar y posteriormente se analizan los elementos actuales inmunohistoquímicos aplicados a este tipo de cáncer. Se presenta también, el marco referencial para los tumores que podrían ser susceptibles de análisis molecular y en su biología, profundizar en las alteraciones genéticas y moleculares del cáncer de no pequeñas células y las mutaciones impulsoras de la tumorogénesis, fundamento de las actuales terapias focalizadas y de la inmunoterapia. Se realizan algunas anotaciones sobre el papel actual de los biomarcadores tumorales en decisiones sobre nódulos pulmonares y las tendencias futuras para el diagnóstico del cáncer del pulmón. Se trata de una aproximación sencilla y esquemática a la inmunohistoquímica, y a las evidencias actuales en genética y biología molecular en esta patología, con visión holística, en particular desde la perspectiva de la cirugía del tórax (4).

Susceptibilidad genética familiar al cáncer pulmonar

La importancia de una historia familiar de cáncer, en especial para personas de familia con inicio temprano de cáncer pulmonar, ha recibido énfasis en varios de los algoritmos de predicción de riesgo diseñados para esta patología. Mucho se ha aprendido acerca de la epidemiología molecular y de marcadores genéticos del huésped para el cáncer pulmonar.

Esta susceptibilidad genética para Ramin Salehi-Rad et al (5) incluye varios tipos de genes: unos de alta penetrancia y baja frecuencia, otros de baja penetrancia y alta frecuencia y factores epigenéticos de polimorfismos adquiridos. Las aproximaciones de los investigadores en la determinación de estas asociaciones familiares, se han dado principalmente en el descubrimiento de genes de alta penetrancia y baja frecuencia.

En efecto, los autores reportan un riesgo dos veces aumentado para cáncer del pulmón en fumadores con historia familiar de cáncer en el pulmón, aunque también el riesgo está presente en no fumadores. No obstante, también se han analizado genes candidatos de susceptibilidad con baja penetrancia y alta frecuencia, entre los cuales se han encontrado más de 1.000 candidatos de susceptibilidad en las pasadas dos décadas. Aunque no hay consenso sobre el efecto susceptible, uno de los estudios reportó 21 de 22 genes incluyendo, entre otros, las denominaciones ATM, CXCR2, CYP1A1, CYP2E1, ERCC1, ERCC2, FGFR4, SOD2, TERT y TP53, todos los cuales parecen presentar asociación significativa con susceptibilidad al cáncer pulmonar (5).

Como conclusión, la susceptibilidad conocida a presentar cáncer pulmonar está determinada al menos en parte por factores genéticos y personas con susceptibilidad genética, podrían entonces tener un riesgo mayor a desarrollar esta patología si son fumadoras de tabaco. Estos determinantes en las personas susceptibles deberán siempre ser objeto de análisis como factor epidemiológico central del cáncer de pulmón (5).

Inmunohistoquímica

Se han expuesto en la introducción algunos de los nuevos conceptos introducidos con la Clasificación del Cáncer Pulmonar de 2015 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6), sobre los cuales se realiza una extensión: 1. Ampliación de los requerimientos de la inmunohistoquímica para mejorar la seguridad diagnóstica del cáncer de pulmón, incluyendo los especímenes de resección operatoria. 2. Integración con los análisis moleculares para facilitar estrategias de tratamiento personalizadas en cáncer avanzado de pulmón. 3. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de tejidos en biopsias pequeñas de la lesión y en especímenes de citología. 4. Modificaciones mayores en la aproximación al grupo de adenocarcinoma en especímenes resecados. 5. Restringir el diagnóstico de carcinoma de células grandes a tumores resecados en los cuales no hay una clara morfología o diferenciación inmunohistoquímica o presencia de mucina. 6. Una nueva definición de los subtipos de carcinoma escamo celular en queratinizante, no queratinizantes y que requieren de coloraciones de inmunohistoquímica, para identificar marcadores de tipo escamo celular. 7. Agrupar los tumores neuroendocrinos aun mante-

niendo los criterios diagnósticos (6).

Como se mencionó previamente, las técnicas de inmunohistoquímica han permitido la ampliación expuesta y la mejor clasificación del cáncer pulmonar. A continuación se presenta la Clasificación de la OMS de 2015 en su séptima edición, ajustada con base en hallazgos inmunohistoquímicos de preferencia en los grupos principales de tumores pulmonares de no pequeñas células, como son adenocarcinoma, carcinoma escamo celular, tumores neuroendocrinos de células grandes y carcinoma de células grandes. Esta propuesta surge del análisis de especímenes resecados, de material de biopsias y material obtenido en citologías. Las técnicas de inmunohistoquímica también resultan aplicables al carcinoma pulmonar de células pequeñas. La tabla 1 despliega esta clasificación.

Tabla 1. Clasificación de los tumores del pulmón

Tipo histológico y Subtipos
Tumores Epiteliales
Adenocarcinoma
Lepidico adenocarcinoma
Acinar adenocarcinoma
Papilar adenocarcinoma
Micropapilar adenocarcinoma
Solido adenocarcinoma
Mucinoso Invasivo adenocarcinoma
Mixto Invasivo Mucinoso y
No mucinoso adenocarcinoma
Colloide adenocarcinoma
Fetal adenocarcinoma
Enterico adenocarcinoma
Mínimamente Invasivo adenocarcinoma
No mucinoso
Mucinoso
Lesiones Preinvasivas
Hiperplasia Adenomatosa Atípica
Adenocarcinoma in situ
No- mucinoso
Mucinoso
Carcinoma Escamocelular
Keratinizante squamous cell carcinomae
No-keratinizante
Basaloide squamous cell carcinomae
Preinvasive lesion
Carcinoma escamocelular in situ
Tumores Neuroendocrinos
Carcinoma células pequeñas
Carcinoma combinado de Células Pequeñas

Carcinoma Neuroendocrino de Células Grandes

 Carcinoma Combinado Neuroendocrino de Células Grandes

Tumores Carcinoides

 Tumores Típicos

 Tumores Atípicos

Preinvasive lesion:

 Hiperplasia células Neuroendocrinas Pulmonares

 Difusa Idiopática

Large cell carcinoma

Adenoescamoso carcinoma

Sarcomatoide carcinomas

 Pleomorfo carcinoma

 Spindle cell carcinoma

 Células Gigantes carcinoma

 Carcinosarcoma

 Blastoma Pulmonar

Otros y no clasificados carcinomas

 Lymphoepithelioma-like carcinoma

 NUT carcinoma e

Tumores Tipo Glándula Salival

 Mucoepidermoide carcinoma

 Adenoide quístico carcinoma

 Epithelial-myoepitelial carcinoma

 Adenoma Pleomorfo

Papilomas

 Papiloma Células Escamosas

 Exofítico

 Invertido

 Glandular papiloma

 Papiloma Mixto escamoso y glandular

Adenomas

 Pneumocytoma esclerosante e

 Alveolar adenoma

 Papilar adenoma

 Mucinoso cystadenoma

 Mucoso glandular adenoma

Tumores mesenquimales

 Hamartoma Pulmonar

 Condroma

 PEComatous tumores e

 Linfangiomeiomatosis s

 PEComa, benigno e

 Tumor Células Claras

 PEComa, maligno

 Tumor Miofibroblástico peribronquial

 Congénito

 Linfangiomatosis Pulmonar Difusa

 Tumor Miofibroblástico Inflamatorio

 Linfangiomeiomatosis Epiteliode

 Blastoma Pleuropulmonar

 Sinovial sarcoma

 Sarcoma de la Intima de Arteria

Pulmonar
 Sarcoma pulmonar Mixoide con
 EWSR1–CREB1 translocaciones
 Tumores Mioepiteliales e
 Mioepitelioma
 Mioepitelial carcinoma

Tumores Linfohistiocíticos

Linfomas de mucosa asociados a zona
 marginal
 Extranodal Tejido Linfoide
 (Linfoma MALT)
 Linfoma difuso de células grandes
 Granulomatosis Linfomatoide
 Linfoma de Células Grandes B
 Intravascular
 Histiocitosis de células de Langerhans
 Pulmonares
 Enfermedad de Erdheim–Chester

Tumores de origen ectópico

Células Germinales tumores
 Teratoma, maduro
 Teratoma, inmaduro
 Intrapulmonar timoma
 Melanoma
 Meningioma, NOS

Tumores metastásicos

Fuente: Traducida y adaptada de Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification (7).

Es de anotar que subsiguiente a la clasificación del adenocarcinoma de pulmón en 2011 por IASLC/ATS/ERS (Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón/Asociación Americana de Tórax/Sociedad Europea Respiratoria) y con el desarrollo posterior de la clasificación de la OMS en 2015, se decidió clasificar los tumores llamados inicialmente carcinomas de células grandes que tienen expresión de marcadores neumocíticos (TTF-1 y/o Napsina A), como adenocarcinoma sólido, aún si la producción de mucina está ausente. El adenocarcinoma sólido debe ser distinguido del carcinoma de células escamosas y del carcinoma de células grandes, los cuales rara vez pueden mostrar células con mucina intracelular. El adenocarcinoma sólido debería mostrar al menos dos campos de alto poder al microscopio, con cinco o más

células con mucina intracitoplasmática. La Expresión de TTF-1 y/o Napsina A es suficiente, no solo para diagnóstico de adenocarcinoma sólido, sino para separarlo del carcinoma escamo celular (6,7).

Se presentan enseguida las características inmunohistoquímicas de los principales grupos tumorales del pulmón, en los cuales se centra la mayor parte del trabajo de diferentes laboratorios de patología.

Una de las principales aplicaciones de la inmunohistoquímica en la actualidad, es la separación de adenocarcinomas del carcinoma escamo celular, lo cual cobra mayor relevancia cuando los tumores son pobremente diferenciados. En los tumores del pulmón de células no pequeñas con menos diferenciación y los tumores neuroendocrinos (NET por su sigla en inglés) incluyendo tumores de pequeñas células (SCLC por su sigla en inglés), es usual el requerimiento de un paso adicional de análisis inmunohistoquímico para un diagnóstico de mayor precisión. Estos análisis minimizan la necesidad de bloques tisulares de parafina, requiriendo nuevas opciones de sección micrótomo. Acorta los tiempos de diagnóstico y maximiza la cantidad de tejido conservado para un posible paso siguiente de análisis molecular y genético.

Los marcadores utilizados para diferenciación de adenocarcinoma incluyen TTF-1 (Factor de transcripción tiroidea 1) y Napsina A expresados en más del 85 % de los adenocarcinomas, los cuales son diagnósticos del tumor y permiten la diferenciación de adenocarcinoma en cáncer de células no pequeñas. En algunos casos, estos marcadores pueden estar presentes en cáncer de pequeñas células SCLC y Carcinomas Neuroendocrinos de Células Grandes LCNEC (8,9).

Los marcadores expresados en tumores escamo celulares son las citoqueratinas CK5/6, CK5, P63, P40 más específico que P63, desmogleína-3. Se ha considerado que un tumor debe ser clasificado como cáncer escamocelular si cualquiera de estos marcadores es expresado en ausencia de marcadores para adenocarcinoma. Una excepción es el marcador P63 que se encuentra en cerca del 20 % de los adenocarcinomas. Utilizando estas coloraciones alrededor del 90 % de los tumores de células no pequeñas pobremente diferenciados, pueden ser diagnosticados como adenocarcinomas o carcinomas escamocelulares (8).

Un carcinoma pobremente diferenciado que es negativo para todos los anteriores marcadores (inmunofenotipo nulo), puede ser clasificado como de células no pequeñas “NOS” (no especificado de otra ma-

nera, por su sigla en inglés), en especímenes de biopsia o citología (8).

Otra utilidad de la inmunohistoquímica es la reclasificación de los carcinomas de células grandes, utilizando un panel de inmunohistoquímica. La mayoría de los tumores de células grandes pueden con seguridad ser reclasificados en adenocarcinoma o carcinoma escamo celular.

Los marcadores de citoqueratina son importantes igualmente en el diagnóstico de carcinomas de células pleomórficas y carcinoma de células gigantes. Otros marcadores epiteliales como pancitoqueratina, citoqueratina AE/3, CK7 y EMA (antígeno epitelial de membrana), pueden ser necesarios para confirmar diferenciación epitelial y excluir sarcomas pulmonares.

La inmunohistoquímica sirve para demostrar diferenciación neuroendocrina en tumores con esa morfología. Los marcadores neuroendocrinos utilizados incluyen CD56, sinaptofisina y cromogranina, citoqueratina, CK7, TTF-1, Napsina A, y P63.

Un panel de inmunohistoquímica para confirmación diagnóstica de cáncer de pequeñas células incluye panqueratina, marcadores neuroendocrinos (CD56, cromogranina y sinaptofisina), TTF-1 (positividad 70-90 %) y Ki67 (índice de marcación 70-100 %).

La inmunohistoquímica también se ha utilizado como plataforma de testeo desplegable rápida y costo efectiva para la práctica en el ámbito de la patología, en la determinación de biomarcadores predictivos a través de anticuerpos dirigidos contra mutaciones específicas en cáncer de pulmón. Por ejemplo, en la búsqueda EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico), EML4-ALK (reordenamiento del gen receptor de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico) y ROS1 oncogenes C-ros 1.

La inmunohistoquímica es útil en diferenciar metástasis al pulmón, multifocales o solitarias. Se recuerda que algunos cánceres de pulmón pueden presentarse como tumores multifocales. En estos casos, la inmunohistoquímica puede desempeñar un papel fundamental en la separación del cáncer pulmonar de las metástasis, permitiendo acercarse al diagnóstico del tumor primario de origen. Las técnicas de inmunohistoquímica pueden ayudar a confirmar presencia de metástasis e identificar el tejido primario de origen de éstas: los tumores metastásicos muestran un patrón de expresión CK7 y CK20, ausencia de marcadores comúnmente expresados en cáncer pulmonar primario (TTF-1, Napsina A) y expresión de marcadores órga-

no-asociados (9).

La siguiente tabla presenta un resumen de la inmunohistoquímica de acuerdo con el tipo de tumor pulmonar (Tabla 2).

Lesiones preinvasiva

La clasificación de las lesiones preinvasivas para cáncer pulmonar ha tenido cambios mayores a partir de la Clasificación de la OMS de 1967, en la cual no se hacía referencia a lesiones de este tipo. Actualmente y en su clasificación de 2015, se reconocen tres categorías de lesiones preinvasivas:

- Categoría 1. Para Carcinoma Escamo Celular: Displasia Escamosa Bronquial y Carcinoma In Situ.
- Categoría 2. Para Adenocarcinoma: Hiperplasia Adenomatosa Atípica (AAH) y Adenocarcinoma In Situ (AIS).
- Categoría 3. Para tumores Carcinoides: Hiperplasia de Células Neuroendocrinas Pulmonares Difusa Idiopática (DIPNECH).

En la definición de estas categorías la inmunohistoquímica y el análisis molecular amplían su alcance clasificatorio (4).

Evaluación o testeo molecular genómico del cáncer pulmonar

En la clasificación del cáncer pulmonar de células no pequeñas se ha alcanzado un gran avance mediante marcadores moleculares, los cuales se utilizan para identificar terapias focalizadas. El reconocimiento de la diversidad biológica del cáncer pulmonar ha impactado el tratamiento y el pronóstico, lo cual guarda estrecha relación con la información derivada de los biomarcadores moleculares genéticos.

El cáncer de pulmón está más frecuentemente asociado al tabaquismo y se comporta como un grupo heterogéneo de patologías con un número significativo de alteraciones genéticas y epigenéticas. Los anteriores cambios pueden inducir la aparición de vías de oncogenicidad o provocar la inhibición de genes supresores que impiden el desarrollo de tumores, factores que son críticos para la transformación maligna de células precursoras tumorales. A estos mecanismos se adiciona el papel de las características del microambiente en el cual se desarrolla un tumor y los factores del huésped, en su capacidad para instaurar una respuesta inmune a

Tabla 2. Patrones de Coloración de Inmunohistoquímica según características por tipo de tumor

Tipo de Tumor	TTF-1	Napsina A	Citoqueratinas 5/6	p40	CD56	Sinaptofisina	Cromogranina
Adenocarcinoma	+	+	-	-	-	-	-
Carcinoma Escamo Celular	-	-	+	+	-	-	-p63
Carcinoma de células pequeñas	+	-	-	-	+	+	+
Carcinoma de células grandes	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: Traducida y adaptada de Konopka KE. Diagnostic Pathology of Lung Cancer (10).

cada paso de la tumorigénesis.

El conocimiento del espectro genómico del cáncer pulmonar y de la biología del microambiente, además de la respuesta inmune del huésped, han permitido el desarrollo de novedosas terapias focalizadas e inmunoterapias, cuya utilización en esquemas de primera o segunda línea, han sido efectivas en términos de respuesta y de sobrevida comparadas con la quimioterapia general utilizada décadas atrás.

Enseguida se presentan las alteraciones genéticas y moleculares de mayor frecuencia en el cáncer pulmonar.

Varias alteraciones genéticas han sido identificadas como promotoras e impulsadoras de la tumorigénesis en el cáncer pulmonar de células no pequeñas. Entre las más importantes cascadas identificadas están ERK- MAPK (Extracelular Signal regulated Kinase - mitogen activated protein kinase). En esta cascada, mutaciones activadas en EGFR, RAS y BRAF halladas en cáncer de pulmón, llevan a transformación maligna y a cambios en la expresión de estos genes. Pacientes con tumores KRAS (Kristen Rat Sarcoma) mutantes, presentes en el 25 % de adenocarcinomas, tienen por su presencia, falla terapéutica con inhibidores de tirosina – kinasa (TKIs) y mal pronóstico con pobre sobrevida global (11).

Mutaciones del Receptor Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)

El receptor de superficie epidérmico EGFR se dimeriza y activa las tirosin kinasas. Esta modificación contribuye al control normal de la proliferación celular angiogénesis, adherencia, motilidad y apoptosis. Cuando este control se pierde, contribuye al potencial

de malignidad de una célula de cáncer pulmonar. Las Mutaciones en EGFR se presentan en el 15 % de los adenocarcinomas de pulmón en los Estados Unidos. La forma más común se presenta en el exon 19 y en el exon 21 (L858R); tienen una ligera mayor probabilidad de manifestarse en mujeres y en no fumadores.

Traslocaciones en EML4 - ALK (Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4 (EML4 – Anaplastic Linfoma Kinasa ALK))

La modificación por traslocaciones de ALK y en EML4 a partir de una inversión en el brazo corto del cromosoma 2, resulta en una proteína de fusión EML4-ALK, activando varias vías conductoras de proliferación y sobrevida celular. Estas traslocaciones están presentes en 3 % a 5 % de pacientes con cáncer de células no pequeñas, particularmente adenocarcinomas.

Reordenamientos ROS 1 (Rective Oxigen Species ROS). ROS1 es un receptor de tirosina kinasa de la familia de receptores de insulina. Alrededor de 12 diferentes proteínas similares forman fusiones con ROS1, generando actividad constitutiva de kinasa y así conducen a transformación celular. Los rearrreglos o reordenamientos de ROS 1 son encontrados en 1 % a 2 % de especímenes de tumores de células no pequeñas y son más frecuentes en pacientes sin o con ligera historia de tabaquismo y con tumores del tipo adenocarcinoma.

Mutaciones BRAF V600 (Mutations in V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B – BRAF). Es otra vía de proteína kinasa RAS. Las mu-

taciones BRAF se identifican en 2 % a 7 % de tumores adenocarcinomas de pulmón y 4 % de carcinomas escamocelulares; constituyen otra vía de la proteína-quinasa y son un foco principal para terapias inhibitorias. Su mutación más común es V600. En estudios, 20 pacientes con mutación V600 tratados con vemurafenib, mostraron una tasa de respuesta evaluable del 42 % y una sobrevida libre de progresión media de 7.3 meses; otros 17 pacientes recibieron dabrafenib y demostraron una respuesta global del 54 %. En un estudio retrospectivo de casos con mutaciones BRAF V600 tratados con varios inhibidores de BRAF, se encontró una tasa de respuesta similar de 53 % y sobrevida libre de progresión media de cinco meses (8).

Reordenamientos o fusiones RET (Rearrangements)

Los reordenamientos o fusiones de RET, un protooncogene que codifica una tirosina quinasa involucrada en emisión de señales extracelulares, se identifican en 2 % de los carcinomas de células no pequeñas del pulmón, primariamente adenocarcinomas en individuos no fumadores. Un total de 30 pacientes con adenocarcinomas exhibiendo reordenamientos RET fueron tratados con el cabozantinib. Se obtuvo una tasa de respuesta global de 28 % y enfermedad estable de 72 %, con sobrevida libre de progresión media de 7 meses (8).

HER2 Mutaciones (Receptor de Factor de Crecimiento Humano Epidérmico)

Las mutaciones HER2 son mutaciones conductoras u orientadoras que se presentan en 2 % de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas, primariamente en mujeres, nunca fumadoras y de manera casi exclusiva con histología de adenocarcinoma. Inserciones en el exon 20 llevan a la activación del receptor HER2, generando una cascada descendente de vías emisoras de señales, las cuales orientan transformaciones neoplásicas (5).

MET (Factor de Transición Epitelial Mesenquimatoso) - Protooncogene

El MEN es un gen receptor de transmembrana de tirosina quinasa que se puede alterar por sobreexpresión o por amplificación; su presencia es indicativa de mal pronóstico. La Amplificación de MET es también un mecanismo identificado de resistencia adquirida para EFGR (8).

Testeo recomendado

Basados en la anterior información, The National Comprehensive Cancer Network Guidelines para cáncer de células no pequeñas (NSCLC) en 2016 recomendó que todos los pacientes con cáncer metastásico con histología de subtipos adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y NSCLC no especificados de otra manera, fueran testeados para mutaciones EFGR y reordenamientos ALK. Los pacientes con carcinoma escamocelular también pueden ser considerados para los tests, especialmente si se presentan en individuos nunca fumadores, con histología mixta o especímenes de tipo biopsia. Hasta el presente no existe información que soporte el testeo de pacientes tratado con intención curativa. No obstante, The American College of Pathologist recomienda pruebas rutinarias para todos los pacientes, incluidos aquellos con NSCLC reseables.

Otros biomarcadores en evaluación activa incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1), el receptor del dominio discoide tirosina quinasa 2, (DDR2), homólogo de fosfatasa y tensina, MAP2K proteína activada mitogena quinasa y fosfatidil inositol 3 quinasa (8,12,13).

Para el testeo o caracterización molecular del NSCLC, el primer tipo a identificar es el adenocarcinoma y su diferenciación del carcinoma escamo celular.

Para esta caracterización se han desarrollado múltiples paneles, con la idea de buscar las opciones terapéuticas focalizadas. Las alteraciones moleculares básicas incluidas en los paneles son las mutaciones EFGR y los reordenamientos ALK. No obstante, los paneles para tamizaje incluyen otros elementos distintos como son mutaciones KRAS, reordenamientos ROS1, reordenamientos RET, mutaciones BRAF, mutaciones ERBB2/HER2 y mutaciones MET.

Los oncogenes más frecuentemente mutados en adenocarcinoma son el KRAS (Kristen rat sarcoma) y el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), implicados en la iniciación de la tumorigénesis. Aunque estas mutaciones son por sí mismas exclusivas, cuando las dos coexisten, la mutación KRAS conduce a propiciar resistencia a los inhibidores de EFGR. Otros oncogenes blanco u objetivo en adenocarcinoma incluyen el HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), el protooncogene MET y el protooncogene RET. Como se refirió

previamente, los oncogenes fusionados involucrando ALK (linfoma kinasa anaplásica) y especies de protooncogenes 1 reactivos al oxígeno, también se han validado en el diagnóstico molecular del adenocarcinoma. Es de anotar que esto contrasta con la no prevalencia de mutaciones funcionales conductoras en el carcinoma escamocelular (5).

Por otra parte, Salehi-Rad et al también refieren que las mutaciones de mayor frecuencia en los genes supresores del crecimiento tumoral en adenocarcinoma incluyen la proteína p53a, la proteína 1 asociada a kelch – like tipo ECH, la kinasa hepática B1 LKB1 y neurofibromina 1 NF1. La mutación p53 que es sensor de daño genómico y supresor de proliferación, está implicado en la progresión del crecimiento de los tumores y está presente en 90 % de los carcinomas escamocelulares. A su vez, el inhibidor 2a dependiente de kinasa –ciclina; CDKN2A un supresor que regula el ciclo celular también está inactivado en 70 % de los tumores tipo escamocelular (5).

Igualmente, Salehi-Rad et al hacen diferenciación del espectro genómico entre fumadores y no fumadores. Los tumores de células no pequeñas en fumadores tienen las mayores cargas mutacionales de todos los tumores malignos y con frecuencia, la transición de exposición al tabaco de citosina a adenina. En contraste, los tumores de células no pequeñas del pulmón en individuos que nunca han fumado tienen un número diez veces más bajo de puntos de mutación, comparado con fumadores y contienen con mayor frecuencia la transición de citosina a timina. Adicionalmente, la prevalencia de oncogenes dependientes de NSCLCs con mutaciones EFGR y/o ALK y traslocaciones ROS1, es más alta en nunca fumadores, mientras KRAS y TP53 es más común en fumadores (5).

Técnicas específicas para la evaluación genética y molecular

Para tamizaje de mutaciones de punto se han utilizado modalidades de testeo focalizado, como secuenciación de DNA y reacción en cadena de polimerasa (PCR). En el caso de reordenamientos de genes se pueden analizar igualmente mediante secuenciación; sin embargo, para testeo focalizado la hibridización fluorescente in situ (FISH) actualmente se considera el estándar para estudio molecular de los reordenamientos de ALK.

La PCR en tiempo real, el FISH y la secuenciación

directa de DNA, son métodos de uso común para detección de la fusión de genes EML4-ALK (8).

Para el análisis de información molecular y genética, se ha desarrollado recientemente lo que se conoce como Secuenciación de Próxima Generación (SNG por su sigla en inglés), también conocida como High-throughput sequencing, que permite analizar tanto DNA como RNA en una plataforma única (8).

La Secuenciación de Próxima Generación también se puede utilizar para analizar células tumorales circulantes (CTCs) depositadas en el torrente sanguíneo a partir del tumor, como también material genético liberado por las células tumorales a la circulación como DNA tumoral libre circulante (ctDNA). Estos análisis conocidos como “biopsias líquidas” que utilizan sangre periférica o suero, proporcionan una opción o alternativa para el análisis directo de tumores sólidos. El perfil genético alcanzado con CTCs y ctDNA puede ser usado como parámetro sustituto para detectar mutaciones, para evaluación de límites tumorales, monitoreo de respuesta al tratamiento y detección de resistencia al tratamiento basada en mutaciones (8).

El rol del microambiente tumoral y del sistema inmune del huésped

Todos los anteriores eventos genéticos y moleculares no ocurren por sí solos de manera independiente. La capacidad para la carcinogénesis se asocia a dos factores adicionales: uno, la reprogramación por las células premalignas o tumorales de la composición del microambiente tumoral TME, el cual permite su desarrollo y replicación. Un segundo elemento está constituido por el sistema inmune del huésped y que se constituye en un componente crítico en la medida en que las células inmunes están presentes dentro del microambiente tumoral, en el cual o bien pueden tener un papel significativo en la erradicación del tumor o, por el contrario, promueven un microambiente inmunosuprimido a través de una variedad significativa de moléculas inmunosupresoras. Entre estas se encuentran: factor transformante del crecimiento beta TGF- β , interleuquina 6 IL-6, prostaglandina E2 PGE2, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y una variedad significativa de acumulación de células inmunosupresoras regulatorias como linfocitos T reguladores Treg y células supresoras derivadas de tejido mieloide (MDSC), que favorecen la progresión de la lesión maligna (5).

En la detección temprana del cáncer pulmonar Salehi-Rad et al hacen referencia a un estudio realizado, utilizando secuenciación profunda focalizada de DNA y RNA en adenocarcinomas y también en lesiones adyacentes precursoras de adenocarcinoma, como hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) en el cual se reveló la presencia de mutaciones de carcinogenicidad tales como BRAF y KRAS, localizadas en la lesión premaligna AAH (5).

Otro aspecto de interés tiene relación con el manejo de la enfermedad metastásica en cáncer pulmonar de células no pequeñas, independiente de los avances logrados con los inhibidores de tirosina kinasa y en la tipificación genética y molecular de los tumores primarios del pulmón presentada previamente. En este caso, la inmunoterapia podría ser una estrategia plausible de tratamiento. Las estrategias de mayor éxito utilizan los anticuerpos para bloquear receptores inhibitorios o puntos de control inmunitario (checkpoints en inglés). Dos de éstas moléculas incluyen las programadas para muerte celular PD1 y la Proteína-4 citotóxica asociada a linfocitos T. La primera, PD1, ha demostrado respuestas superiores y duraderas, comparada con la quimioterapia tradicional, cuando se utiliza como primera línea en individuos con más de 50 % de expresión de proteína PD1 y su unión como proteína ligadora (PDL-1) en coloraciones de inmunohistoquímica. Este complejo no permite que las células T destruyan las células que contienen PDL-1, en este caso, las células cancerosas. Los anticuerpos de control inmunitario se pueden adherir a PDL-1 e impiden que esta proteína se una a PD1, libera el sistema inmunitario y permite que las células T destruyan las células tumorales. Combinaciones de PDL-1 y Proteína-4 anticitotóxica asociada a linfocitos T y quimioterapia continúan en evaluación (14).

Biología molecular – biomarcadores en el manejo de nódulos pulmonares

La utilización de la escanografía de tórax tanto en la indicación de tamizaje como en el diagnóstico del cáncer pulmonar, ha permitido la identificación cada vez más frecuente de nódulos pulmonares. La caracterización de los nódulos pulmonares a través de las imágenes permite su clasificación en nódulos de bajo riesgo para cáncer pulmonar, otros con alto riesgo y entre los dos grupos anteriores los nódulos indeterminados con riesgo intermedio. El cálculo de riesgo

de malignidad en los nódulos presentes en el pulmón mediante diversos métodos de cálculo y estimación médica permite una estratificación del riesgo en muy bajo ($\leq 10\%$), riesgo intermedio ($11\% - 64\%$) y alto riesgo ($> 65\%$). Es importante recordar que los nódulos subsólidos en las imágenes tienen un riesgo alto de malignidad, en comparación con los nódulos sólidos y por tanto, el seguimiento a nódulos mediante imágenes pretende identificar el crecimiento o desarrollo en el mismo de un componente sólido dentro de su estructura, momento en el cual el tratamiento debe ser la resección quirúrgica.

Resulta evidente que la diferenciación de un nódulo benigno de otro maligno en el presente depende en esencia de sus características tomográficas en cuanto a su composición o estructura, su forma, sus bordes, presencia de espiculaciones, ausencia de calcio. Sin embargo, en un nódulo sólido sin características de benignidad, entre 8 y 30 mm de diámetro mayor, la identificación de un biomarcador que haga la diferencia entre benigno y maligno, con seguridad sería muy útil (15).

Varios protocolos han definido que para los nódulos pulmonares con riesgo bajo, el seguimiento se debería realizar mediante imágenes tomográficas, mientras los nódulos con riesgo alto, el tratamiento es la extirpación quirúrgica o la radioterapia estereotáctica, acorde con la condición del paciente. Al mismo tiempo, se discute que para los nódulos con riesgo intermedio, varias formas de diagnóstico y seguimiento incluyen, entre otros, tomografía de emisión de positrones PET/escanografía de tórax con sensibilidad cercana a 90 % pero con baja especificidad (61 %- 77 %), biopsia percutánea o broncoscópica, procedimientos con morbilidad bien conocida por neumólogos y cirujanos (15).

Consideraciones teóricas permiten inferir que un biomarcador potencial podría identificar un nódulo con alta o baja probabilidad de malignidad, de manera que lo incluya en el grupo de alta probabilidad de malignidad o lo excluya del grupo de baja probabilidad de ser maligno. Lo anterior ayudaría a decidir el mejor tratamiento para cada caso. Un beneficio adicional de un biomarcador de este tipo estaría en evitar demoras diagnósticas, al tiempo que se reducen las complicaciones de procedimientos invasivos percutáneos o broncoscópicos. Los biomarcadores, no obstante, también tendrían limitaciones en la caracterización de

benignidad o malignidad, como un falso negativo con demora en el diagnóstico y tratamiento de un nódulo maligno con incremento en mortalidad. Es necesario definir mediante estudios clínicos la utilidad clínica de un potencial para el manejo de nódulos pulmonares del pulmón, en particular aquéllos con riesgo intermedio de malignidad (15,16,17).

Tendencias futuras en el diagnóstico del cáncer de pulmón

La broncoscopia es frecuentemente no diagnóstica en lesiones sospechosas de malignidad, lo cual resulta en la necesidad de realizar otros procedimientos, algunos invasivos, para obtener un diagnóstico definitivo. En dos estudios prospectivos multicéntricos AEGIS1 y AEGIS2, se hizo medición de una expresión genética clasificatoria en células epiteliales obtenidas de los bronquios fuente con apariencia normal, para evaluar la probabilidad de cáncer pulmonar. En AEGIS 1 se incluyeron 298 casos y en AEGIS 2, 341 pacientes. Un 43 % de broncoscopias realizadas no fueron diagnósticas de carcinoma. En AEGIS 1 el clasificador caracterizó el área bajo la curva definida con valor de 0.78 (95 % intervalo de confianza), sensibilidad del 88 % y especificidad de 47 %. En AEGIS 2 el clasificador produjo un área bajo la curva con un valor de 0.74, sensibilidad 89 % y especificidad 47 %. La combinación del resultado del clasificador combinado con la broncoscopia tuvo sensibilidad de 96 % en AEGIS 1 y de 98 % en AEGIS 2. Independiente de un pretest intermedio de probabilidad de cáncer, el valor predictivo negativo fue de 91 % entre los pacientes con un examen no diagnóstico broncoscópico.

Se concluyó que un sistema clasificatorio de la expresión genética celular mejora el resultado positivo de la broncoscopia en detección de cáncer de pulmón. En pacientes con riesgo intermedio para malignidad con broncoscopia negativa y un puntaje del clasificador negativo, se avala un abordaje más conservador (18).

Un segundo elemento clasificatorio ha sido propuesto por Silvestri et al; los autores lo presentan como Clasificador Proteómico Plasmático en Nódulos Pulmonares. En su estudio evaluaron el clasificador en la identificación de nódulos pulmonares benignos, en pacientes con probabilidad de cáncer pulmonar del 50 %. Incluyeron pacientes con nódulos entre 8- 30 mm y mediante espectrofotometría de

masa, se midió la cantidad de las proteínas plasmáticas LG3BP y C163A. Los resultados fueron incorporados y analizados mediante un modelo de predicción de riesgo clínico para identificar el carácter benigno de las lesiones. Concluyeron en su trabajo que cuando se utiliza la evaluación en pacientes con probabilidad de cáncer del 50 %, el clasificador proteómico integrado identifica nódulos pulmonares benignos con buenas características para interpretación. Este sistema utilizado en la práctica clínica, podría reducir el espectro de procedimientos diagnósticos en la evaluación de los nódulos benignos del pulmón (19).

Un editorial de Nawar Al Nasrallah, et al [17] hace algunas consideraciones sobre el sistema clasificatorio proteómico y al final, definen que el estudio representa un paso hacia adelante en el desarrollo de un perfil molecular que ayudará en la clasificación de nódulos pulmonares con riesgo intermedio para malignidad, limitando los procedimientos innecesarios con impacto sobre los pacientes y sobre los costos hospitalarios.

De otra parte, el uso de la radiómica también se enfoca como tendencia hacia el futuro. Consiste en la utilización de bases de datos que contienen gran número de imágenes médicas combinadas con aprendizaje por computador, con el objeto de encontrar rasgos cualitativos y cuantitativos en las imágenes, las cuales guardan relación con estados de enfermedad. En cáncer pulmonar se pueden desarrollar biomarcadores radiómicos a partir de imágenes de tomografías axiales computadorizadas o de PET. Combinaciones de estos marcadores radiómicos con las características clínicas del paciente y con análisis moleculares, pueden contribuir a mejorar la seguridad diagnóstica y el pronóstico, en especial en la evaluación de los nódulos pulmonares (15).

Puntos clave

Existe susceptibilidad genética y familiar al cáncer pulmonar.

La inmunohistoquímica es una herramienta valiosa en la clasificación de tipos y subtipos de cáncer del pulmón.

La inmunohistoquímica puede ser utilizada en el diagnóstico temprano del cáncer pulmonar.

La inmunohistoquímica facilita la orientación de pacientes que requieren estudios de patrones genéticos y moleculares en cáncer pulmonar, en particular para subtipos mal diferenciados histológicamente.

El análisis de los patrones genéticos y moleculares en cáncer pulmonar, permite actualmente elegir terapias focalizadas efectivas.

Con las llamadas “biopsias líquidas” es posible la caracterización molecular de células tumorales liberadas a la sangre por el tumor o de su DNA circulante.

En nódulos pulmonares con baja probabilidad de malignidad, la conducta puede ser expectante o de seguimiento periódico por imágenes.

En nódulos pulmonares con alto riesgo de malignidad, la conducta es la extirpación operatoria o la radioterapia focalizada.

En nódulos pulmonares con probabilidad intermedia de malignidad o indeterminados, la inmunohistoquímica y los análisis genéticos y moleculares han alcanzado algunos desarrollos para el diagnóstico y diferenciación entre benignos y malignos, información que requiere ser consolidada en el futuro.

El microambiente tumoral y los patrones de respuesta inmune del paciente en correlación con la susceptibilidad genética, son esenciales para el desarrollo del cáncer pulmonar.

El Sistema Clasificador de la expresión genética celular, mejora los resultados de la broncoscopia en detección de cáncer de pulmón.

En pacientes con riesgos intermedios para malignidad con broncoscopia negativa, un puntaje del clasificador negativo soporta una conducta conservadora expectante.

El Clasificador Proteómico Integrado es útil en la identificación de nódulos pulmonares benignos, en individuos con pretest con probabilidad de cáncer pulmonar del 50 %.

En lesiones pre invasivas de cáncer pulmonar hay algún beneficio de la aplicación de pruebas de inmunohistoquímica y de análisis genéticos y moleculares para su caracterización.

Paneles de inmunohistoquímica y de análisis genómico y molecular disponibles en Colombia

Sistema de paneles para análisis inmunohistoquímico

El análisis inmunohistoquímico puede ser efectuado en forma manual o automatizada.

Los sistemas para análisis inmunohistoquímico utilizan anticuerpos monoclonales; contienen 150 o más opciones de identificación de patrones inmunohistoquímicos. El uso de otro sistema paralelo con igual

objetivo, permite a un laboratorio analizar hasta 300 patrones focalizados de acuerdo al tipo de lesión tumoral en evaluación. La selección del tipo de pruebas a realizar relacionado con el tipo de tumor y el análisis e interpretación de los resultados, corresponde a patólogos especializados en un laboratorio de alto nivel.

Sistema de paneles para análisis genómico y molecular

Al igual que la inmunohistoquímica, los estudios de genética y análisis molecular se realizan en sistemas automatizados a cargo de patólogos especializados en su análisis e interpretación. Estos sistemas utilizan fundamentalmente técnicas de secuenciación de DNA y RNA y se analizan de acuerdo al tipo de tumor en estudio.

Referencias

1. Bade BC, De la Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):1-24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001
2. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2018 Apr;153(4):954-985. doi: 10.1016/j.chest.2018.01.016.
3. Thomas NA, Tanner NT. Lung Cancer Screening: Patient Selection and Implementation. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):87-97. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.006
4. Casallas AG. Datos en archivo. Febrero 28 de 2017.
5. Salehi-Rad R, Li R, Paul MK, Dubinett SM, Liu B. The Biology of Lung Cancer: Development of More Effective Methods for Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):25-38. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.003
6. Travis WD. Lung Cancer Pathology: Current Concepts. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):67-85. doi: 10.1016/j.ccm.2019.11.001.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243-1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.

8. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Jul;25(3):447-68. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.003.
9. Uchida A, Samukawa T, Kumamoto T, Ohshige M, Hatanaka K, Nakamura Y, et al. Napsin A levels in epithelial lining fluid as a diagnostic biomarker of primary lung adenocarcinoma. *BMC Pulm Med*. 2017 Dec 12;17(1):195. doi: 10.1186/s12890-017-0534-z.
10. Konopka KE. Diagnostic Pathology of Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Oct;37(5):681-688. doi: 10.1055/s-0036-1592172.
11. Naylor EC, Desani JK, Chung PK. Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Jul;25(3):601-9. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.011.
12. Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, Gaga M, Gould MK, Massion PP. Evaluating molecular biomarkers for the early detection of lung cancer: when is a biomarker ready for clinical use? An official American Thoracic Society Policy Statement. *Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):e15-e29. doi: 10.1164/rccm.
13. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):244-85. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.
14. Moon EK, Langer CJ, Albelda SM. The Era of Checkpoint Blockade in Lung Cancer: Taking the Brakes Off the Immune System. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Aug;14(8):1248-1260. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-152FR.
15. Sears CR, Mazzone PJ. Biomarkers in Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):115-127. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.004.
16. Wortzel I, Seger R. The ERK Cascade: Distinct Functions within Various Subcellular Organelles. *Genes Cancer*. 2011 Mar;2(3):195-209. doi: 10.1177/1947601911407328.
17. Al Nasrallah N, Sears CR. Biomarkers in Pulmonary Nodule Diagnosis: Is It Time to Put Away the Biopsy Needle? *Chest*. 2018 Sep;154(3):467-468. doi: 10.1016/j.chest.2018.04.032.
18. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, Elashoff M, Porta Smith K, Ferguson JS, et al. A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):243-51. doi: 10.1056/NEJMoa1504601.
19. Silvestri GA, Tanner NT, Kearney P, Vachani A, Massion PP, Porter A, et al. PANOPTIC Trial Team. Assessment of Plasma Proteomics Biomarker's Ability to Distinguish Benign from Malignant Lung Nodules: Results of the PANOPTIC (Pulmonary Nodule Plasma Proteomic Classifier) Trial. *Chest*. 2018 Sep;154(3):491-500. doi: 10.1016/j.chest.2018.02.012.

Tuberculosis miliar paucibacilar secundaria al manejo con etanercept en artritis reumatoide. Reporte de caso

Paucibacilar miliar tuberculosis secondary to management with etanercept in rheumatoid arthritis. A case report

Santiago Romero¹, Maria Daniela Polania², Carolina Prieto³, Andreina Zannin Ferrero³, Paola Gabriela Zuleta Quintero³, Luis Gustavo Celis⁴

Resumen

Los agentes biológicos son medicamentos innovadores que previenen la progresión del daño articular en pacientes con diversas patologías autoinmunes, teniendo impacto sobre su funcionalidad y calidad de vida. El Etanercept (ETN) es el primer agente anti tumoral (anti-TNF) aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. A pesar de los beneficios evidentes con el uso de medicamentos biológicos, se ha observado que su uso está relacionado con múltiples efectos adversos, siendo los más frecuentes las infecciones oportunistas y granulomatosas, así como también el desarrollo de la tuberculosis. Existen ensayos clínicos que parecen indicar que el riesgo de desarrollar tuberculosis es menor cuando se usa etanercept vs infliximab (IFX) o adalimumab (ADA), en aquellos pacientes con artritis reumatoide, en comparación con los agentes biológicos anti-TNF.

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es una citoquina importante en la respuesta inflamatoria en el proceso de enfermedades autoinmunes y en el desarrollo de infecciones, por lo cual, los agentes anti-TNF son recomendados en pacientes con artritis reumatoide clasificada de moderada a grave. Sin embargo, tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedades inmunosupresoras como la tuberculosis activa. Además, existe mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa con anticuerpos monoclonales frente a las proteínas de fusión.

Se presenta el caso clínico de una mujer con antecedente de importancia de artritis reumatoide en manejo con etanercept y metotrexato, con diagnóstico de tuberculosis miliar paucibacilar secundaria al uso de inhibidores de TNF-alfa.

Palabras clave: Tuberculosis miliar; etanercept; artritis reumatoide; factor de necrosis tumoral; TNF; inmunosupresión.

¹ Médico, Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina - Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

² Médico Facultad de Medicina - Universidad de la Sabana, Especialista en Epidemiología. Universidad del Rosario- CES. Bogotá, Colombia.

³ Médico, Facultad de Medicina. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana. Magíster en Biología con énfasis en Genética Humana, Universidad de Los Andes. Bogotá, Colombia.

Autor de Correspondencia

Carolina Prieto Soler
Correo electrónico:
carolinaprso@gmail.com

Recibido: 24/09/2020

Aceptado: 20/12/2020

Abstract

Biological agents are innovative medicines that prevent the progression of joint damage in patients with various autoimmune diseases, impacting on their functionality and quality of life. Etanercept (ETN) is the first anti tumor necrosis factor agent (anti - TNF) approved for the treatment of rheumatoid arthritis. Despite the obvious benefits of using biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis, it has been observed that their use is associated with the development of multiple adverse effects, such as an increase in the number of infections, like the opportunistic and granulomatous infections and the development of tuberculosis. There are clinical trials that seem to indicate that the risk of developing tuberculosis is lower when using etanercept (ETN) vs infliximab (IFX), Adalimumab (ADA), in patients with rheumatoid arthritis compared to anti - TNF biological agents.

TNF is an important cytokine in the inflammatory response, in the process of autoimmune diseases and in the development of infections, anti - TNF agents are recommended in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis, however, they are at high risk of developing immunosuppressive diseases such as active tuberculosis, there is an increase in risk of developing active tuberculosis with monoclonal antibodies to fusion proteins. The clinical case of a woman with a history of significant rheumatoid arthritis in management with etanercept and methotrexate is presented. She was diagnosed with paucibacillary miliary tuberculosis secondary to the use of TNF - alpha.

Keywords: Miliary tuberculosis; etanercept; rheumatoid arthritis; tumor necrosis factor; TNF; immunosuppression.

Introducción

Los agentes biológicos son medicamentos innovadores que previenen la progresión del daño articular en pacientes con diversas patologías autoinmunes, teniendo impacto sobre su funcionalidad y calidad de vida (1,2). Se ha evidenciado que el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) tiene un papel activo en la fisiopatología de múltiples enfermedades, entre ellas la artritis reumatoide. Por lo cual, actualmente este se ha convertido en uno de los puntos claves del tratamiento de esta enfermedad (1,2). Entre los agentes biológicos cuya diana terapéutica es la inhibición del TNF, se encuentran los anticuerpos monoclonales (adalimumab, certolizumab, infliximab, adalimumab) y las proteínas de fusión (etanercept, abatacept) (1,2).

A pesar de los beneficios evidentes con el uso de medicamentos biológicos en el tratamiento de la artritis reumatoide, se ha observado que su uso está relacionado con el desarrollo de múltiples efectos adversos debido al incremento del número de infecciones, siendo las más frecuentes las infecciones oportunistas y granulomatosas, así como también el desarrollo de la tuberculosis (TB), principalmente en pacientes en manejo con medicamentos que tienen efectos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) (1,2).

Según los registros de uso de biológicos de la So-

ciudad Británica de Reumatología, el tiempo promedio de diagnóstico de tuberculosis activa en pacientes con uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) varía entre 5.5-18.5 meses. Además, estos registros evidencian que la menor tasa de incidencia de esta infección se encuentra en los pacientes que reciben etanercept (1).

A continuación se presenta el caso de una paciente femenina de 63 años con artritis reumatoide, en manejo con etanercept, en quien se realiza diagnóstico de tuberculosis miliar activa a los tres años de tratamiento con terapia biológica, con el fin de describir la relación del desarrollo de tuberculosis activa durante el tratamiento con fármacos anti-TNF. Se destaca la importancia del cribado de infección latente tuberculosa previo al inicio del tratamiento y la realización de un seguimiento clínico, para detectar signos de tuberculosis con cuadros atípicos y/o diseminados.

Tras el diligenciamiento del consentimiento informado y luego de la revisión de la historia clínica completa y de los exámenes de laboratorio de la paciente, se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como Science Direct, Clinicalkey, PubMed, y OMIM, acerca de la tuberculosis miliar paucibacilar secundaria al manejo con etanercept, en pacientes que presentan artritis reumatoide como antecedente de importancia.

Reporte de Caso

Paciente femenina de 63 años de edad, natural y procedente de Bogotá, quien consulta al servicio de urgencias de la Clínica Occidente por presentar un cuadro clínico de 20 días de evolución consistente en disuria, polaquiuria y urgencia miccional. Adicionalmente, la paciente refiere tres semanas de presencia de tos no productiva, diaforesis nocturna, pérdida de peso y fiebre no cuantificada. Presenta como antecedente patológico de importancia artritis reumatoide, diagnosticada en el año 2009 dada la clínica de poliartalgias y artritis de articulaciones pequeñas periféricas (principalmente interfalángicas proximales), asociada a elevación de reactantes de fase aguda, factor reumatoideo positivo (29 UI/ml) y anticuerpo anticitrulina positivo (133.2 U/ml). Recibió manejo con prednisona y metotrexate vía oral y posteriormente en el año 2016 al presentar pobre respuesta al tratamiento, se cambia manejo farmacológico con etanercept semanal y metotrexato subcutáneo.

Se realiza uroanálisis con resultados sugestivos de infección, por lo cual se inicia manejo antibiótico intrahospitalario. El urocultivo es negativo por lo que se suspende el manejo antibiótico, sin embargo, subsecuentemente durante la hospitalización, se evidencian saturaciones de oxígeno bajas, por lo que se procede a solicitar una radiografía de tórax, en la cual se obser-

van lesiones micronodulares con distribución aleatoria en ambos campos pulmonares asociado a atelectasias planas en lóbulo medio del pulmón derecho (Figura 1).

Dados los hallazgos, se procedió a realizar TAC de tórax, confirmando los resultados previos (Figura 2).

Se realiza prueba de baciloscopia, la cual es negativa; hemograma sin leucocitosis ni neutrofilia, sin anemia y sin alteraciones en el conteo plaquetario.

La paciente es valorada por neumología; se considera que según su contexto clínico es factible una tuberculosis miliar paucibacilar, secundaria al uso de anti-TNF. Se construye el diagnóstico bajo antecedentes, síntomas respiratorios de larga data y criterios radiológicos. En conjunto entre neumología e infectología se decide no se realizar fibrobroncoscopia, ya que en la mitad de los casos el resultado de este procedimiento es negativo.

Dado lo anterior, se inicia tratamiento con rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida. Al noveno día de hospitalización, la paciente presenta mejoría notable de síntomas respiratorios, sin actividad de la enfermedad de base, por lo cual se considera alta la posibilidad de presentar infección por tuberculosis. Se da egreso con indicación de manejo, seguimiento de la artritis reumatoide y tuberculosis por parte de reumatología y neumología de manera ambulatoria.

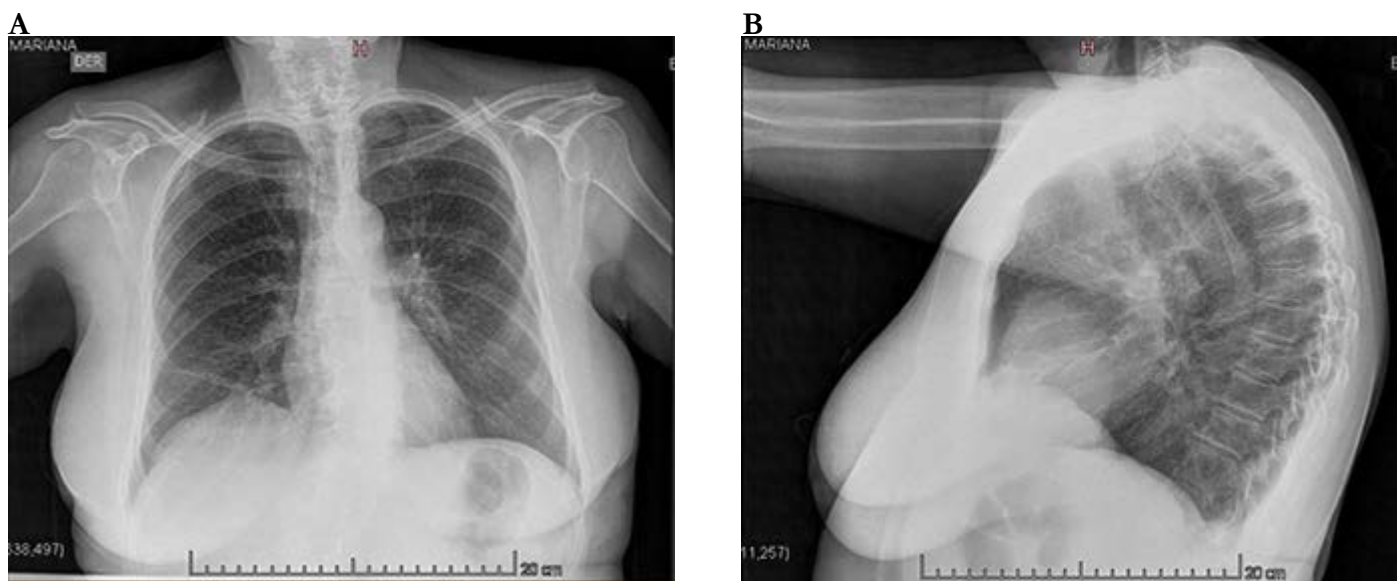


Figura 1. Radiografía de tórax. A. Proyección anteroposterior. B. Proyección lateral. Se observan lesiones micronodulares con distribución aleatoria en ambos campos pulmonares asociado a atelectasias planas en lóbulo medio del pulmón derecho.

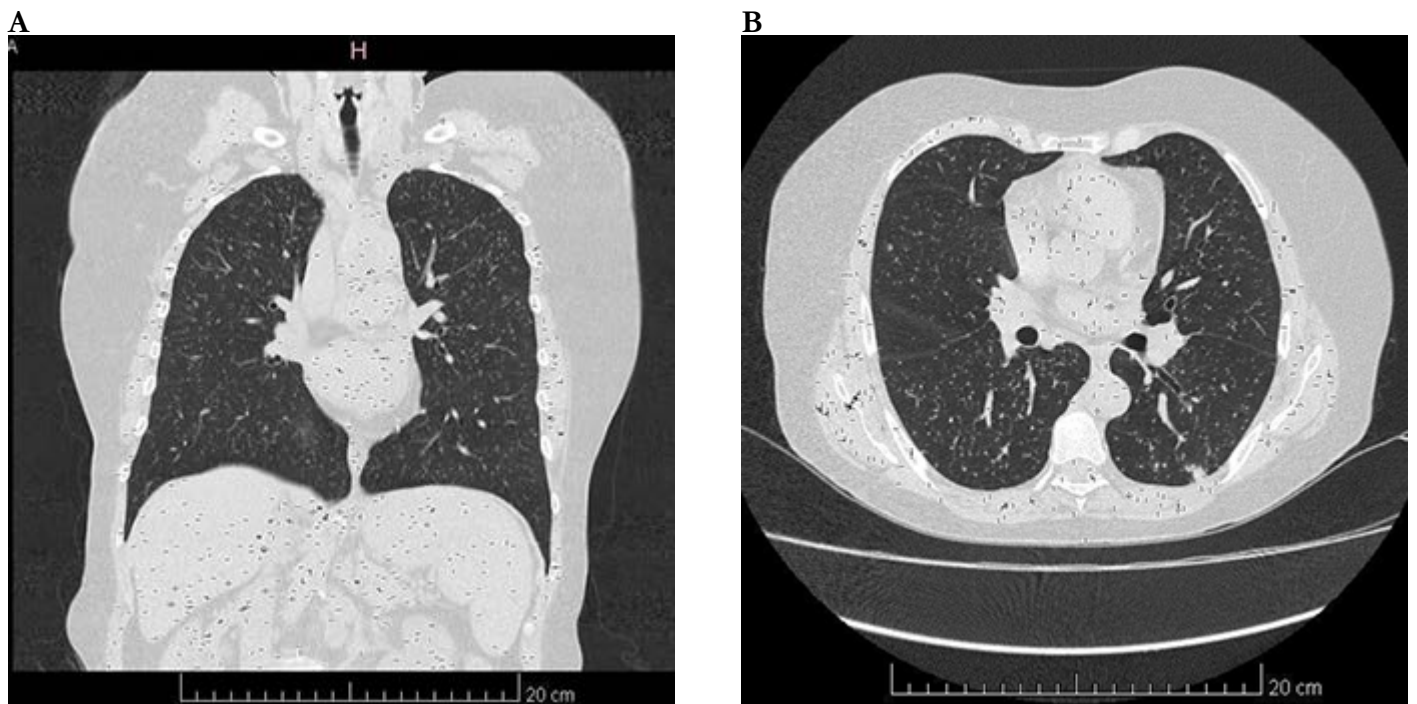


Figura 2. TAC de tórax. A. Corte coronal. B. Corte transversal. Se observan múltiples hiperdensidades con patrón de nódulo y micronódulo de distribución aleatoria compatibles con diseminación hematogéna.

Discusión

El *Mycobacterium tuberculosis* es el agente causal del desarrollo de la tuberculosis, una enfermedad infecciosa en donde el ser humano sirve como reservorio natural de la bacteria. Uno de los principales factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad es el uso de inhibidores de TNF-alfa y su receptor (3).

Actualmente un tercio de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis* y el 10 % de los infectados desarrolla la enfermedad en algún momento de su vida. La mitad de ellos durante los 18 primeros meses después de la infección inicial y el otro 5 % en algún momento posterior. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en 2018 se enfermaron de TB 10 millones de personas, de las cuales 1.5 millones fallecieron a causa de la enfermedad (4). En Colombia la TB es considerada como un evento de interés en salud pública, ya que se ha posicionado como una de las enfermedades transmisibles que aporta un número importante de casos al sistema de vigilancia (5).

Los medicamentos biológicos son aquellos cuyo principio activo se produce o se extrae a partir de una fuente biológica como tejidos, fluidos animales, hu-

manos o hemoderivados, entre otros. Medicamentos como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, han evidenciado que pueden ser una excelente alternativa en el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunes cuando no hay respuesta a los medicamentos inmunomoduladores convencionales (6). Por lo tanto, se ha observado que su uso se asocia a un riesgo mayor de desarrollar infecciones por agentes patógenos intracelulares especialmente como *Mycobacterium tuberculosis*. La incidencia de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento anti-TNF alfa varía según estudios y áreas geográficas. La Food and Drug Administration (FDA) ha llegado a calcular tasas mundiales de tuberculosis de 20.7 por 100.000 habitantes bajo tratamiento con etanercept y 47.6 por 100.000 habitantes, quienes recibían infliximab (7).

Los mecanismos de acción de estos medicamentos son variados y existen diferentes blancos terapéuticos, tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 (IL 1), la interleucina 6 (IL 6), así como los linfocitos B y T (6).

El TNF es una citoquina proinflamatoria con un papel importante en la patogénesis de enfermedades inflamatorias o autoinmunes como la artritis reumatoi-

de, la enfermedad inflamatoria intestinal, la espondilitis anquilosante o la psoriasis (1). Por tal motivo es un blanco terapéutico importante para evitar el desarrollo crónico de estas enfermedades y es aquí donde los inhibidores de citocinas proinflamatorias más conocidos como los anti-TNF, han tomado un papel vital en los últimos años para la base terapéutica de los pacientes con este tipo de enfermedades que no han respondido a una terapia estándar, frente a inmunosupresores no específicos (1). Actualmente existen cinco agentes anti-TNF aprobados para su uso clínico: el etanercept, el infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab y certolizumab, que son anticuerpos monoclonales (1).

De estos medicamentos biológicos, el etanercept, es una proteína obtenida mediante la fusión de una porción del receptor soluble del TNF llamado p75 con un fragmento de inmunoglobulina G humana. Dado el mecanismo de acción que presenta, se facilita la progresión de infección tuberculosa latente (LTBI) a tuberculosis activa, al desarrollo de infecciones oportunistas o la reactivación de las mismas (8). Así, el riesgo de desarrollar estas patologías podría incrementarse en asociación con el uso de inhibidores de TNF (2).

El uso de etanercept está indicado para aquellos pacientes con artritis reumatoide en combinación con un inhibidor competitivo de la dihidrofolato-reductasa como el metotrexato (9). Cuando la terapia antirreumática ha sido la inadecuada, esta combinación de medicamentos es la indicada para pacientes con artritis reumatoide activa que se clasifique como moderada o grave, sin embargo, también se puede administrar etanercept como monoterapia en caso de que el metotrexato no sea apropiado o exista intolerancia al medicamento (2).

Existen ensayos clínicos que parecen indicar que el riesgo de desarrollar tuberculosis es menor cuando se usa etanercept vs infliximab (IFX), adalimumab (ADA) en pacientes con artritis reumatoide en comparación con agentes biológicos anti-TNF (10). El riesgo de reactivación de TB latente es mayor en la terapia con IFX y ADA que con etanercept, siendo de 136-144/100.000 versus 39/100.000, respectivamente, en regiones con una incidencia de TB de 13,2/100.000 habitantes/año (10). Además, según la Sociedad Británica de Reumatología, la incidencia por año de tuberculosis con el uso de anticuerpos monoclonales es más frecuente con adalimumab, seguido de infliximab, en comparación con el uso de etanercept con una incidencia de 39/100.000 habitantes en un período de

13.4 meses (11).

Existen múltiples formas clínicas de tuberculosis que se pueden desarrollar durante el tratamiento anti-TNF, siendo las más frecuentes las extra pulmonares o incluso diseminadas y que pueden llegar a convertirse en factores potencialmente mortales (12,13).

El caso clínico descrito previamente, se trata de una paciente con varios factores de riesgo para desarrollar una tuberculosis activa, pues está cursando con una artritis reumatoide en tratamiento con etanercept, proveniente de zona endémica y no recibió quimiopprofilaxis previa a tratamiento con anti-TNF. Sin embargo, no fue del todo sencillo llegar al diagnóstico definitivo ya que se requirió de un manejo multidisciplinario en conjunto con neumología para llegar al diagnóstico de tuberculosis miliar. Los síntomas son muy inespecíficos, por lo cual en primera instancia en el caso presentado, fue muy difícil realizar un diagnóstico inicial, ya que sólo manifestó como síntoma cardinal astenia, adinamia y disnea (12,13).

Los hallazgos iniciales en una radiografía de tórax en pacientes con esta patología pueden no ser evidentes inclusive hasta el final de dicha enfermedad (12). Otra alternativa más sensible para estos casos es la tomografía de alta resolución (TACAR) que evidencia nódulos similares, aunque distribuidos aleatoriamente (12). Por otro lado, el uso de la Resonancia Magnética (MRI) y la ecografía, son útiles en aquellos casos en que se diagnostique una tuberculosis miliar, con el fin de identificar la localización comprometida (12). En varios países, incluyendo Colombia, se han emitido recomendaciones institucionales, de manera que antes de iniciar una terapia con anti-TNF, se realice una historia clínica detallada y se indague sobre antecedentes personales de tuberculosis o un posible contacto previo, fecha de vacunación con BCG, resultados de pruebas de estándar con tuberculina cutánea (PPD) y la medición de producción de interferón gamma (Interferón γ Release Assays, IGRA) que comúnmente se usa en el país (9).

En los casos en que la PPD sea mayor de 5 mm se recomienda la toma de baciloscopia (BK) por esputo seriado por tres días seguidos (10). El consenso final de la CDC recomienda el tratamiento para tuberculosis a todos los pacientes que planean tomar un inhibidor de TNF, con un resultado PPD positivo (induración mayor o igual a 5 mm), un resultado IGRA positivo o en el caso que presenten una PPD o IGRA negativo, pero con evidencia radiológica y/o epidemiológica

con exposición previa (9).

Hasta el 2018 en Colombia existía un total de diez casos diagnosticados con tuberculosis asociada al uso de medicamentos anti-TNF alfa en diferentes ciudades. En seis de estos, el tratamiento anti-TNF alfa se formuló para el manejo de artritis reumatoide, en tres se formuló por espondilitis anquilosante y en uno para síndrome de Sjogren, (7) más el caso que actualmente se reporta.

Para concluir, los agentes anti-TNF generan gran impacto sobre la progresión de la artritis reumatoide, mejorando la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, conllevan un aumento del riesgo de enfermedades oportunistas como la tuberculosis activa, frente al de la población en general. Por ende, la necesidad de descartar la tuberculosis latente en aquellos individuos en los que se va a iniciar el tratamiento con agentes anti-TNF alfa es muy importante. Se estima que entre 2000 y 2018 se salvaron 58 millones de vidas gracias al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, por lo que poner fin a esta epidemia para el 2030 es una de las metas relacionadas con la salud de los Objetivos de Desarrollo Sostenible para la OMS.

Referencias

- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, Symmons DPM. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3), 522–528. doi: 10.1136/ard.2009.118935
- Cantini F, Niccolò L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: Data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J. Rheumatol*. 2014;41(SUPPL.91):47–55. doi: 10.3899/jrheum.140102.
- Shaaban HS, Bishop SL, Menon L, Slim J. Mycobacterium chelonae infection of the parotid gland. *J Glob Infect Dis*. 2012;4(1):79–81. doi: 10.4103/0974-777X.93767.
- Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2019. Ginebra: OMS, 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_sp.pdf
- Instituto Nacional de Salud. Una mirada hacia el comportamiento de la tuberculosis en Colombia. (Semanas epidemiológicas 1-36). *BES Boletín Epidemiológico Semanal*. Bogotá, D.C.: INS, 2018. Disponible en: <https://bit.ly/2WU08YY>
- Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF- α therapies: The next generation. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2003;2(9):736–746. doi: 10.1038/nrd1175.
- Galvis L, Sánchez ÁY, Jurado LF, Murcia MI (2018). Tuberculosis asociada a antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, presentación de un caso y análisis de los casos reportados en Colombia. *Biomedica*. 2018;38(1):7–16. doi: 10.7705/biomedica.v38i0.3273
- Kim J, Toda T, Watanabe K, Shibuya S, Ozawa Y, Izuo N, Cho S, Seo DB, Yokote K, Shimizu T. Syringaresinol Reverses Age-Related Skin Atrophy by Suppressing FoxO3a-Mediated Matrix Metalloproteinase-2 Activation in Copper/Zinc Superoxide Dismutase-Deficient Mice. *J. Invest. Dermatol*. 2019;139(3):648–655. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.012.
- The European Medicines Agency - EMA. Caelyx Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Europea de Medicamentos. EMA, 2006. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/etanercept>
- Gruss A, Torres S, Salisbury J, Quintana E, Curbelo P. Primer caso en Uruguay de tuberculosis asociada a terapia con agentes biológicos: reporte de un caso clínico. *Rev Méd Urug*. 2012;28(3),205–208. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902012000300007&lng=es.
- Strady C, Brochot P, Ainine K, Jegou J, Remy G, Eschard JP, Jaussaud R. Tuberculose lors d'un traitement par agents inhibiteurs du TNF alpha. *P R Health. Presse Med*. 2006;35(11),1765–1772. doi: 10.1016/j.lpm.2006.09.019
- Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2012;135(5),703–730. PMID: 22771605; PMCID: PMC3401706.
- Martínez M, Martínez E, Pacheco O, Pérez S, López M, Pérez F, López M. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública TUBERCULOSIS. 2016. Fecha de consulta: 11 de Julio 2020. Disponible en: <http://www.clinicamedihelp.com/documentos/protocolos/PRO%20Tuberculosis.pdf>

Neumotórax espontáneo sintomático en un recién nacido: reporte de caso

Symptomatic spontaneous pneumothorax in a newborn: a case report

Jaime Alberto Urbiña Villarraga,¹ María Catalina Medina Escobar,² Carlos Julián Contreras Merchan³ Diego Alejandro Torres Gómez⁴

Resumen

El neumotórax espontáneo sintomático es un evento poco frecuente en el recién nacido. Aunque su curso es benigno y con resolución espontánea en la mayoría de los casos, en algunos se deben realizar intervenciones más agresivas. En la literatura colombiana no hay registro de un caso de neumotórax espontáneo en recién nacido, ni estadísticas completas de eventos similares de escapes aéreos.

Se presenta el reporte de caso de una recién nacida a término, con parto eutócico y buena adaptación al momento del nacimiento, quien presenta con el transcurso de las horas episodio de dificultad respiratoria severa que requiere ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo. Se documenta un neumotórax; se inicia manejo de oxígeno (O₂) y requiere punción torácica con posterior resolución y egreso sin complicaciones.

Los cambios fisiológicos en el momento del nacimiento deben ser entendidos por todo el personal que está a cargo de los recién nacidos, para poder anticipar las complicaciones que se presentan en los neonatos. Se debe hacer énfasis en la importancia de evitar el egreso temprano antes de las 24 horas, que eventualmente pueden llegar a tener consecuencias fatales.

Palabras Clave: Neumotórax espontáneo en neonatos; recién nacido; escape aéreo; fisiología pulmonar.

Abstract

Symptomatic spontaneous pneumothorax is a rare event in newborns. Although its course is benign and has spontaneous resolution in most cases, more aggressive interventions must be performed in some cases. There is no record of a case of spontaneous pneumothorax in the newborn in the

¹ <https://orcid.org/0000-0002-9276-8687> Médico-Pediatra Universidad del Sinú, estudiante de Epidemiología Universidad Autónoma de Bucaramanga. Pediatría Unidad Recién Nacido, Clínica Nueva de Cali.

² Médica-Neonatología Universidad del Valle. Coordinadora Unidad de Clínica Nueva de Cali.

³ Pediatra Universidad del Valle, Clínica Nueva de Cali. Docente Universidad Javeriana.

⁴ Pediatra Universidad del Valle. Clínica Nueva de Cali

Autor de Correspondencia

Jaime Alberto Urbiña Villarraga
Correo electrónico:
jaurbinav@hotmail.com

Recibido: Octubre 5 2020

Aceptado: Octubre 30 2020

Colombian literature, nor complete statistics of similar events of air leaks.

This is the case of a full-term newborn, male, with eutocic (normal) delivery and good adaptation at the time of birth, who develops severe respiratory distress over the hours that requires admission to the Intensive Care Unit. A pneumothorax is present; oxygen (O₂) management is started, and he requires a thoracic puncture with subsequent resolution and discharge without complications.

All staff caring for newborns must understand physiological changes at the time of birth to anticipate complications in newborns. Emphasis should be placed on the importance of avoiding early discharge before 24 hours, which can eventually have fatal consequences.

Keywords: Spontaneous pneumothorax in neonates; newborn; air leaks; pulmonary physiology.

Introducción

El nacimiento es la etapa con más cambios drásticos en la vida de la persona; se sale de la comodidad del vientre materno a un ambiente que algunos pueden considerar hostil. Los grandes cambios que ocurren al nacer nos muestran la alta resistencia que presentamos en esta etapa de la vida: cambios hormonales, cardiovasculares, grandes cambios respiratorios y aumento de estímulos externos con una reactividad importante del sistema neurológico. Esto nos obliga como profesionales de la salud a conocer todos los cambios y posibles complicaciones que se pueden presentar en esta etapa.

Reporte de caso

Recién nacida de sexo femenino de 37 semanas de edad gestacional, madre de 38 años, G5P1C4, alto riesgo por edad materna y múltiples cirugías abdominales previas. Controles prenatales adecuados, infecciones TORCH (Toxoplasmosis, Rubéola Citomegalovirus, Herpes simple y VIH) negativo, cultivo recto vaginal negativo.

El nacimiento se produce por cesárea anterior, adaptación espontánea; se aplica profilaxis del recién nacido, APGAR (Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration por su sigla en inglés) de 9 al minuto, 9 a los 5 minutos y 10 a los 10 minutos. Medidas antropométricas con peso 2.550 gramos, talla: 49 centímetros, Perímetro Cefálico: 33.5 centímetros, perímetro del tórax: 30 centímetros, perímetro del abdomen: 28 centímetros. Examen físico sin hallazgos patológico, Silverman de 0/10 (examen que valora la dificultad respiratoria de un recién nacido). Se traslada junto a la madre, con evolución clínica satisfactoria, no se

evidenció hipoglucemia en mediciones consecutivas; la madre refiere que hay succión al pecho, meconio y micción presentes.

Al momento del egreso, a las 24 horas de vida, se aprecia dificultad respiratoria en la recién nacida, consistente en quejido, aleto nasal, tirajes intercostales y subcostales, además de cianosis generalizada. Signos vitales: Frecuencia cardíaca 102 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 44 respiraciones por minuto, saturación de O₂ 75 %. Se inicia oxígeno y se traslada a la unidad de recién nacidos para evaluación y manejo. Al llegar se observa dificultad respiratoria importante, saturación de O₂ del 84 % sin oxígeno, se inicia cámara de Hood con fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) elevada, mejorando la saturación paulatinamente y el patrón respiratorio. Frecuencia cardíaca 171 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 68 respiraciones por minuto, tensión arterial 61/31 mm de HG, tensión arterial media de 51 mm de Hg y saturación de O₂ 96 % con FiO₂ 0,6. Se solicitan paraclínicos; en estos no se aprecian alteraciones de línea roja ni blanca ni en los reactantes de fase aguda.

En los gases se identifica ligera hipoxemia y acidosis metabólica compensada (Tabla 1). Se realiza ecocardiograma que muestra foramen oval amplio vs comunicación interauricular (Tabla 2), radiografía de tórax (Figura 1A) donde se aprecia neumotórax izquierdo masivo. La recién nacida logra estabilización respiratoria con el inicio de O₂. El manejo inicial es expectante; en el control radiológico hay disminución del neumotórax (Figura 1B) pero por persistencia de la dificultad respiratoria, se decide realizar punción para drenaje. En la radiografía subsiguiente se confirma resolución completa de neumotórax (Figura 1C). El manejo posterior consiste en destete y retiro del O₂. Egresada sin complicaciones.

Tabla 1. Resultados de los parclínicos

Laboratorios	Resultados
Hemoclasificación	Mamá A RH + // Bebé O RH +
TSH neonatal	1,5 uIU/mL
Hemograma	
Leucocitos	22300 uL
Neutrófilos	76 %
Linfocitos	21 %
Monocitos	3 %
Basofilos	0 %
Eosinofilos	0 %
Hemoglobina	15.9 gr/dL
Hematocrito	44.4 %
Plaquetas	282000 uL
Proteína C Reactiva	0,97mg/L
Hemocultivos	Negativos a las 72hrs
Ionograma	Na:143mmol/L- K:5,02 mmol/L
Gases arteriales	pH: 7,41 -PCO2:26,6 -PO2:64,8 -HCO3: 16,1 BE: -6.,7 PFI: 162

Tabla 1. Imágenes diagnósticas

Ecografías	Reporte
Ecografía transfontanelar	Estudio sin alteraciones
Ecocardiograma doppler	Foramen oval amplio vs CIA 4mm; Ductus arterioso pequeño sin repercusión; Función biventricular conservada. Sin datos de hipertensión pulmonar.



Figura 1. Imágenes diagnósticas de las radiografías de tórax. A. Neumotórax que ocupa casi la totalidad de hemitórax izquierdo; Hemitórax derecho con acentuación de trama peribronco vascular. No se visualiza neumotórax. Silueta cardíaca preservada. B. Se continúa observando neumotórax, pero menos significativo y expansión de parénquima pulmonar izquierdo. C. Radiografía posterior a punción de toracocentesis. Campos Pulmonares expandidos e Infiltrado intersticial difuso.

Fisiología respiratoria

La respiración es el principal cambio al momento del nacimiento; recordemos que durante la etapa fetal los espacios aéreos pulmonares están llenos de líquido pulmonar fetal y no tienen función respiratoria, por lo cual al nacer se debe dar el paso de respiración líquida a respiración gaseosa. El líquido pulmonar es un ultrafiltrado del líquido intersticial conformado de la siguiente manera, cloro: 157 mEq/L, sodio: 150 mEq/L, potasio: 6.3 mEq/L, bicarbonato: 2.8 mEq/L, proteínas 0.027: g/dL, diferente a las características del líquido amniótico el cual está conformado así, cloro: 87 mEq/L, sodio: 113 mEq/L, potasio: 7.6 mEq/L y proteínas 0.1: g/dL; permitiendo un pH de 6 en el líquido pulmonar.

La producción del líquido pulmonar fetal se realiza a partir del transporte activo de cloro plasmático, con intercambio de bicarbonato en la dirección opuesta por cambios en la presión hidrostática y osmótica, permitiendo el transporte iónico por uso de la bomba de NA/K ATPasa. Durante la gestación podemos encontrar un volumen entre 18 a 25 ml/kg, disminuyendo de forma considerable al final de la gestación hasta 10 ml/kg, para ser reabsorbido inmediatamente en el momento del nacimiento a través de un transporte activo de cloro a las vías linfáticas y sanguíneas. Pero este no es el único cambio, las presiones ejercidas sobre el pulmón con el primer llanto varían entre -40 y +80 cmH₂O: con este cambio de presiones se puede ocasionar la ruptura alveolar y causar un neumotórax. El mantenimiento de la respiración se continua con diferentes estímulos que se presentan, como el frío, estímulo táctil, mediadores hormonales y si el clínico no conoce todos estos eventos, no puede comprender la importancia de este proceso (1,2).

Discusión

El neumotórax se define como la presencia de aire entre la pleura parietal y la pleura visceral. Su aparición está relacionada con el entorno que rodea al paciente. La incidencia del neumotórax espontáneo en paciente pediátrico es de 3,4 por 10.000 ingresos pediátricos, pero en la etapa de recién nacido su frecuencia es mayor por los cambios rápidos de las altas presiones pulmonares que se presentan en las primeras respiraciones. El neumotórax espontáneo en el recién nacido puede pasar desapercibido en la mayoría con resolu-

ción espontánea, pero en una mínima población puede ser sintomático y ocurre en un promedio de 0.05 a 1 % y en algunos casos hasta el 2 % en el recién nacido a término, según las diferentes series de estudios (3,4). Desde el siglo XX se han reportado casos de neumotórax espontáneo. Silver en 1939 reportó seis casos incluyendo uno propio, en el que explica las causas de neumotórax espontáneo, asociado a patologías pulmonares con características de válvula única, causas explicadas para ese momento (5).

Tawil et al en 2004 en un estudio tomaron 80 recién nacidos desde 1991 al 2001, reportando la asociación del sexo masculino; el parto al vacío mostró una $p=0.005$. El 80 % de los pacientes no requirieron tratamiento invasivo. Durante la evaluación se encontraron cuatro pacientes con asociación de patología renal. Otra información de este estudio fue la ubicación del neumotórax, el hallazgo unilateral fue de 65 % vs 27 % el bilateral. El lado derecho fue el más afectado con un 45 % vs un 20 % el izquierdo (6).

Otro reporte corresponde al de Katar et al en el 2006, con una cohorte pequeña de 11 pacientes. Encuentran que es más común en el sexo masculino, en los nacidos en vía cesárea, en los postérminos y los grandes para edad gestacional (7). Esto coincide con lo reportado por Gracia et al en el 2011, quienes asocian el neumotórax a la cesárea con una $p=0.001$ y al recién nacido postérmino con una $p=0.001$ (8). Además, el estudio de Katar et al, también encontró una relación con patología renal 18 % con una $p=0.47$, aunque reportan como casualidad por la cohorte pequeña y sugieren más estudios. No se realizó ecografía renal del volumen urinario del paciente.

En el caso que se presenta, un hallazgo en el ecocardiograma de comunicación interauricular CIA de 4 mm fue compatible con los hallazgos de Katar et al, que reportan la asociación con patología cardíaca en 6 (54 %) mostrando una asociación ($p=0.012$), 4 con hallazgo de defecto de pared atrial, uno con defecto de pared y estenosis pulmonar y uno con defecto de pared y persistencia de ductus (7).

Kugleman et al en el 2003, muestran un reporte de dos familias para recopilación de cuatro casos que muestran la asociación de neumotórax familiar. En los casos reportados hablan de dos familias en que los recién nacidos son de sexo masculino, nacidos por cesáreas. Esta asociación tiene pocos reportes en la literatura, por lo que se debe realizar una asociación y estudios en los pacientes con antecedentes de hermanos que

ingresan a unidad con diagnóstico de taquipnea respiratoria, ya que muchos clínicos por considerarla una patología benigna y de pronta resolución, no realizan radiografía de tórax y no se llega a la asociación de neumotórax familiar del recién nacido (9).

El tratamiento de los escapes aéreos se debe realizar en aquellos con clínica grave o en aquellos que no presenten mejoría. El tratamiento se puede realizar con (10):

1. Aspiración con aguja: se debe realizar en aquellos con neumotórax sin mayor compromiso o en aquellos neumotórax a tensión, que comprometan de forma significativa como medida de urgencia para evitar el colapso pulmonar.
2. Catéter de drenaje de pequeño calibre: puede ser técnica de punción directa tipo Pleurocath o por técnica de Seldinger para colocación de catéter “pig tail” (en forma de cola de cerdo).
3. Catéter grueso torácico.

El estudio de Simth et al en el 2011 siguió una cohorte por seis años de 4.906 recién nacidos, de los cuales 305 presentaron neumotórax, repartidos en 229 por causas secundarias y en 76 pacientes (25 %) correspondió a neumotórax espontáneos. Se registró un 71 % de los pacientes sin requerimiento de tratamiento invasivo. Se concluye que el neumotórax espontáneo tiene un comportamiento diferente a los de causa secundaria, comportándose con un curso benigno (11).

Respecto a las diferentes técnicas, un metaanálisis reportado en Cochrane por Bruschetti et al en el 2019, compara la aspiración con aguja vs toracotomía en los recién nacidos en los que no se encontró diferencia en la mortalidad; el uso de aguja para aspiración disminuyó el requerimiento de tubo torácico (12).

Conclusiones

El neumotórax espontáneo es una entidad muy frecuente en el recién nacido, pero la elevada incidencia en pacientes asintomáticos hace que sea un evento casi imperceptible para el personal de salud. Los casos sintomáticos tienen una menor incidencia, pero en ocasiones pueden llegar a comprometer la integridad del recién nacido con gran importancia. Su curso es benigno con neumotórax espontáneo sin intervención invasiva, pero en ocasiones el clínico debe tener una respuesta rápida para evitar el colapso pulmonar. Conocer los cambios fisiológicos en el momento del nacimiento es fundamental para todos los que atienden

recién nacidos.

Se recalca con este caso la importancia de la vigilancia conjunta con la madre y evitar en todo caso salidas tempranas (menos de 24 horas) para poder realizar las intervenciones rápidas y oportunas.

Consentimiento para publicación

Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los padres de la menor para la publicación del caso y las imágenes acompañantes. El consentimiento está disponible para el editor o los revisores si se requiere, por medio del autor de correspondencia.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay ningún tipo de conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Referencias

1. Hillman N, Kallapur S, Jobe A. Physiology of Transition from Intrauterine to Extrauterine Life, *Clin Perinatol.* 2012;39: 769–783. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009.
2. Islas L. Líquido pulmonar fetal, *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2006;69(4):221-225
3. Irastorza Terradillos IX, Landa Maya J, Gómez Cabanillas P. Neumotórax. *An Pediatr.* 2003;58(Supl 1):30-4
4. Hoyos A, Barotrauma y síndrome de pérdida de aire. Pautas de recién nacidos, sexta edición. Editorial Celsus 2015, págs. 95 a 101.
5. Silver HB. Spontaneous pneumothorax in the newborn report of a case in which the mechanism was demonstrated. *Am J Dis Child.* 1939;57(4):907-915. doi:10.1001/archpedi.1939.01990040171013
6. Al Tawil K, Abu-Ekteish FM, Tamimi O, Al Hathal MM, Al Hathlol K, Abu Laimun B. Symptomatic spontaneous pneumothorax in term newborn infants. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(5):443-6. doi: 10.1002/ppul.10447.
7. Katar S, Devocioğlu C, Kervancioğlu M, Ulkü R. Symptomatic spontaneous pneumothorax in term newborns. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(9):755-8. doi: 10.1007/s00383-006-1740-6.

8. García R, Diez A, Aponte O, Pérez C, Gutiérrez L, García J. Influencia de la edad gestacional, el tipo de parto y la reanimación en el riesgo de neumotórax en neonatos mayores de 37 semanas. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(3):138-143. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.026
9. Kugelman A, Riskin A, Weinger-Abend M, Bader D. Familial neonatal pneumothorax associated with transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(1):69-72. doi: 10.1002/ppul.10283.
10. Solís G, Mantecón L, Tratamiento de los escapes aéreos en neonatología. *An Pediatr Con-*
tin. 2013;11(6):350-3. doi: 10.1016/S1696-2818(13)70158-6
11. Smith J, Schumacher RE, Donn SM, Sarkar S. Clinical course of symptomatic spontaneous pneumothorax in term and late preterm newborns: report from a large cohort. *Am J Perinatol*. 2011;28(2):163-8. doi: 10.1055/s-0030-1263300.
12. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, O'Donnell CP, Calevo MG. Needle aspiration versus intercostal tube drainage for pneumothorax in the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD011724. doi: 10.1002/14651858.CD011724.pub3

Embolia pulmonar en presencia de infección por SARS CoV-2: una presentación atípica en un paciente joven

Pulmonary embolism in the presence of SARS CoV-2 infection: An atypical presentation in a young patient

Maria Cristina Martínez Ávila¹, Amilkar José Almanza Hurtado², Zulay Mondol³, Alvano Trespalacios Sierra⁴, Alejandro De Jesús Blanquicett⁵, Mario Andrés Pineda Paternina⁶, Kelly Mesa Gamarra⁷

Resumen

INTRODUCCIÓN: Las infecciones virales como la emergente por el COVID-19 producen estados de hipercoagulabilidad y proinflamatorios, que pueden desencadenar tromboembolismo pulmonar y representan un reto diagnóstico y terapéutico para el personal de salud. Debido a que es una enfermedad nueva, aún no se conocen la totalidad de sus síntomas. Se presenta el caso clínico de un paciente con disnea aguda y hemoptisis secundario a un tromboembolismo pulmonar segmentario, en contexto de infección confirmada por COVID-19.

PRESENTACIÓN DE CASO: paciente masculino de 37 años con antecedentes de hipertensión arterial, sin factores de riesgo protrombóticos, con cuadro agudo de dolor torácico, disnea y hemoptisis franca. Paraclínicos con dímero D y ferritina elevada, prueba de PCR para SARS CoV-2 positiva, angiotomografía de tórax con evidencia de tromboembolismo pulmonar segmentario y patrón de vidrio esmerilado en segmento basal anterior del lóbulo inferior. Cumplió manejo antibiótico y anticoagulante con enoxaparina a dosis plena y posteriormente, con anticoagulante oral directo y rivaroxaban de manera ambulatoria.

CONCLUSIÓN: La infección por el nuevo coronavirus puede desencadenar eventos trombóticos como embolismo pulmonar, que se convierten en un reto diagnóstico y terapéutico para los clínicos, con presentación que va desde síntomas generales hasta más específicos, entre los que destaca la hemoptisis, razón por la cual, el presente artículo tiene como objetivo mostrar la importancia de una evaluación secuencial al momento de realizar el diagnóstico clínico. De igual forma, se expone la necesidad de no descuidar

¹ Médica Epidemióloga. Unidad de Cuidados Intensivos Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

² Médico Internista. Universidad del Sinú, sede Cartagena. Unidad de Cuidados Intensivos Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.

³ Médica, Residente de Medicina Interna. Universidad del Sinú, sede Cartagena, Colombia.

⁴ Médico General Unidad de Cuidados Intensivos Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

⁵ Médico General, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

⁶ Médico, Residente de Medicina Interna, Universidad del Sinú, sede Cartagena, Colombia.

⁷ Médica General, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Autor de Correspondencia

María Cristina Martínez Ávila
Correo electrónico:
cristina.martinezavila@gmail.com

Recibido: 24/09/2020

Aceptado: 15/01/2021

las manifestaciones atípicas relacionadas con estados de hipercoagulabilidad, ya que pueden sugerir patologías que ponen en riesgo la vida del paciente.

Palabras clave: Hemoptisis; tromboembolismo pulmonar; hipercoagulabilidad; COVID-19; SARS CoV-2; presentación atípica.

Abstract

INTRODUCTION: Viral infections such as the one emerging from COVID 19 produce hypercoagulable and pro-inflammatory states that can trigger pulmonary thromboembolism, being a diagnostic and therapeutic challenge for health personnel. Being a new disease, all of its symptoms are not yet known. We present the clinical case of a patient with acute dyspnea and hemoptysis secondary to segmental pulmonary embolism, in the context of confirmed COVID-19 infection.

CASE PRESENTATION: A 37-year-old male patient with a history of arterial hypertension, without prothrombotic risk factors, with acute symptoms of chest pain, dyspnea and frank hemoptysis. Paraclinical patients with d-dimer and elevated ferritin, positive SARSCOV2 RTPCR, chest CT angiography showing segmental pulmonary thromboembolism and ground glass pattern in the anterior basal segment of the lower lobe. He complied with antibiotic and anticoagulant management with full dose enoxaparin and subsequently with direct oral anticoagulant, rivaroxaban on an outpatient basis.

CONCLUSION: Infection by the new coronavirus can trigger thrombotic events such as pulmonary embolism, which becomes a diagnostic and therapeutic challenge for clinicians, with a presentation that ranges from general to more specific symptoms, among which hemoptysis stands out, which is why which, the present one aims to show the importance of a sequential evaluation when making the clinical diagnosis. In the same way, to expose the need not to neglect the atypical manifestations related to hypercoagulable states, since they cannot suggest pathologies that put the patient's life at risk.

Keywords: Hemoptysis; pulmonary embolism; hypercoagulability; COVID 19; SARS CoV-2; atypical presentations.

Introducción

En diciembre de 2019 apareció una neumonía de origen desconocido en Wuhan, provincia de Hubei, China, que se fue extendiendo por todo el mundo. El 9 de enero de 2020, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de China informó que el agente causante de la infección era un nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) o COVID-19, clasificado así por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1,2).

Los síntomas respiratorios de COVID-19 son extremadamente heterogéneos, van desde síntomas mínimos hasta hipoxia significativa con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden conducir a la muerte. Pueden encontrarse también signos y síntomas inespecíficos para cualquier enfermedad, como fiebre, tos seca, fatiga, mialgia y disnea y otros menos comunes como cefalea, mareos, náuseas, do-

lor abdominal, vómitos y diarrea (3,4). Los síntomas respiratorios en la COVID-19, están mediados por un estado proinflamatorio y de hipercoagulabilidad, que se evidencia con niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa, ferritina, proteína C reactiva, dímero D e interleucina (5-7). Dichos hallazgos son predisponentes para el desarrollo de una infección viral grave y aumentan el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19, en comparación con otras enfermedades sistémicas.

Los perfiles de hipercoagulabilidad observados están relacionados con la disfunción endotelial, siendo este un factor importante en la regulación trombótica vinculado a una mayor producción de trombina y reducción de la fibrinólisis. Esto, a su vez, induce el aumento de la permeabilidad microvascular e invasión viral (8-10), dando origen a presentaciones atípicas a nivel radiológico y clínico (por ejemplo, la hemoptisis) en pacientes con COVID-19 (11).

Se presenta el caso clínico de un paciente con hemoptisis como manifestación inicial de infección respiratoria aguda por COVID-19, con posterior desarrollo de tromboembolismo pulmonar (TEP).

Reporte de caso

Paciente masculino de 37 años con antecedente de hipertensión arterial, manejado con un bloqueador de los receptores de angiotensina II, quien consulta a hospital en la ciudad de Cartagena, Colombia por cuadro de dolor torácico de instauración aguda localizado en región escapular derecha, de intensidad 8/10 según escala análoga de dolor, de carácter lancinante, asociado a hemoptisis franca. Niega síntomas respiratorios, disnea y picos febriles; niega viajes recientes o contacto directo con personas sospechosas o positivas para COVID-19.

A su ingreso se encuentra afebril (36.4 Co), taquicárdico (110 latidos por minuto), taquipneico (28 respiraciones por minuto), saturación de 95 % con fracción inspirada de oxígeno de 21 %, con disnea leve, estertores ocasionales en la base derecha; el resto del examen

sin hallazgos significativos. Se realiza radiografía de tórax en la cual se evidencia opacidad basal en pulmón derecho, cardiomegalia grado I. Electrocardiograma con taquicardia sinusal, patrón de ritmo S1Q3T3 (Figura 1). Perfil hematológico con reactantes de fase aguda aumentados, proteína C reactiva 24, leucocitos 22400, 89 % neutrófilos, deshidrogenasa láctica 293 y en los gases arteriales hipoxemia leve PaO₂/ FiO₂ de 293 (presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno).

Se hospitaliza en sala general con aislamiento respiratorio, bajo diagnóstico de infección respiratoria aguda versus tuberculosis pulmonar, sin descartar otras causas de hemoptisis como neoplasia o absceso pulmonar. Se inicia manejo antibiótico de amplio espectro con betalactámicos y macrólidos, para cubrimiento de gérmenes atípicos y se solicitan paraclínicos de extensión para confirmación diagnóstica, estratificación de riesgo y pronóstico. La tomografía computarizada de alta resolución del tórax mostró opacidad no homogénea con área de vidrio deslustrado en el segmento basal anterior del lóbulo inferior derecho con áreas

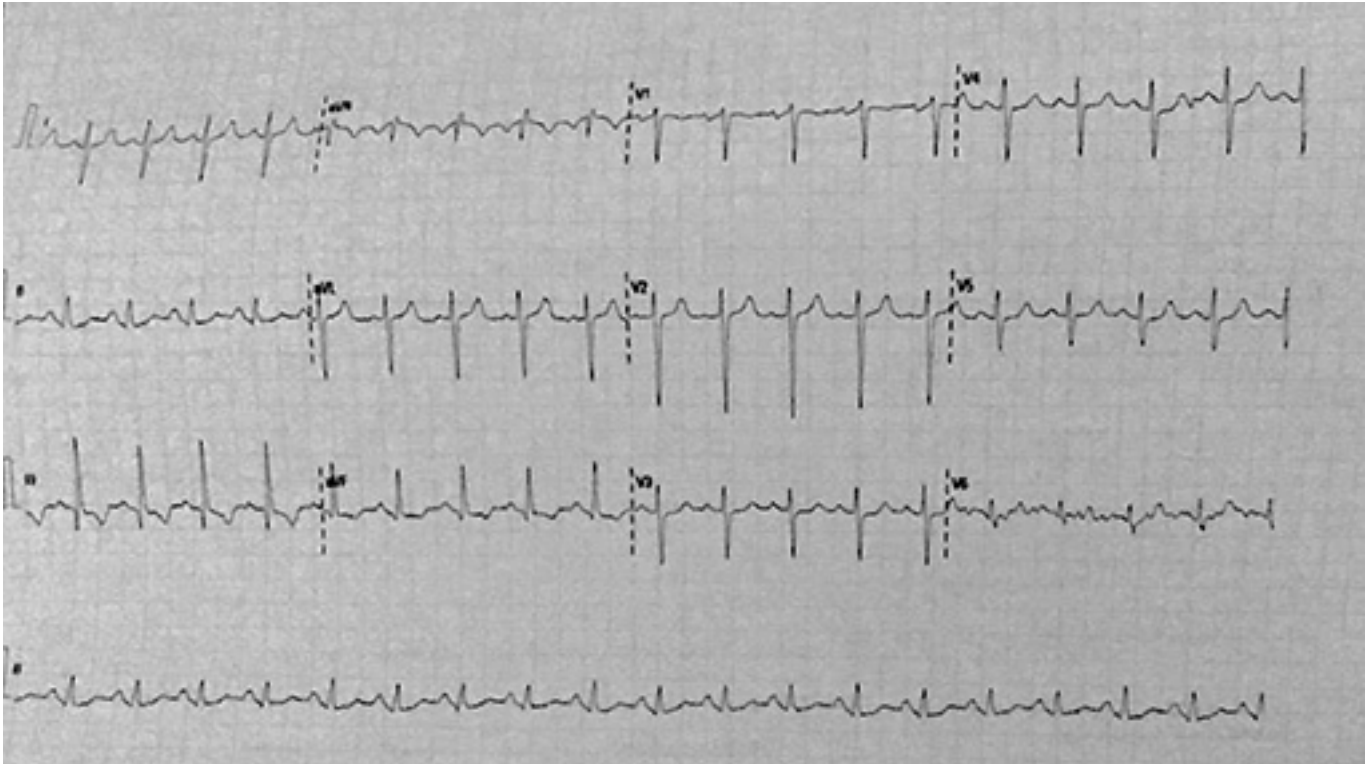


Figura 1. Electrocardiograma con patrón S1Q3T3

hipodensas en su interior de bordes irregulares, difuminados de aspecto inflamatorio y atelectasias subsegmentarias que se extienden hasta la pleura (Figura 2).

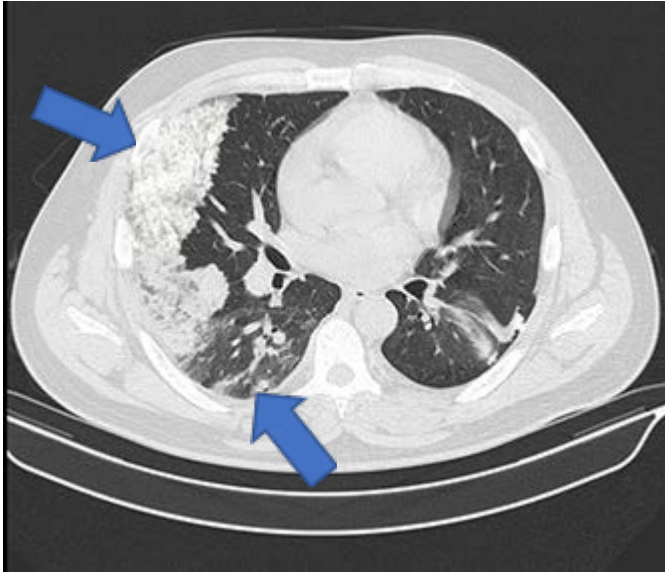


Figura 2. Tomografía de tórax. Opacidad heterogénea con vidrio esmerilado irregular y con atelectasias a nivel de pulmón derecho.

En contexto de la pandemia actual, se solicita hisopado para prueba de PCR para SARS CoV-2 la cual resulta positiva; baciloscopias negativas, dimero D en 5860 y ferritina en 2090. Dada la persistencia de taquicardia, taquipnea y hemoptisis, en conjunto con los hallazgos electrocardiográficos y factores protrombóticos elevados, es trasladado a unidad de cuidado crítico de COVID-19 y se solicita angiotomografía de tórax (Figura 3). En esta se evidencia tromboembolismo pulmonar, con compromiso de la arteria lobar inferior derecha, segmentaria anterior, segmentaria basal inferior y basal medial, con cambios parenquimatosos secundarios al tromboembolismo, dado por infarto pulmonar periférico y atelectasias confluentes en el resto del lóbulo inferior derecho, por lo que se adiciona al manejo, enoxaparina a dosis plena.

Otras pruebas bioquímicas, enzimas cardíacas, función renal y hepática, electrolitos y parámetros de coagulación, fueron normales. También se descartaron condiciones trombofílicas, deficiencia de antitrombina, proteína S y C, factor V Leiden, variantes de protrombina y anticuerpos antifosfolípidos. El ecocardiograma

transtorácico mostró un tamaño normal del ventrículo derecho, sin evidencia de presiones elevadas de la arteria pulmonar u otras anomalías y el doppler venoso de miembros inferiores, fue negativo para trombosis venosa profunda.

El paciente presenta evolución satisfactoria, completando esquema antibiótico y anticoagulación terapéu-

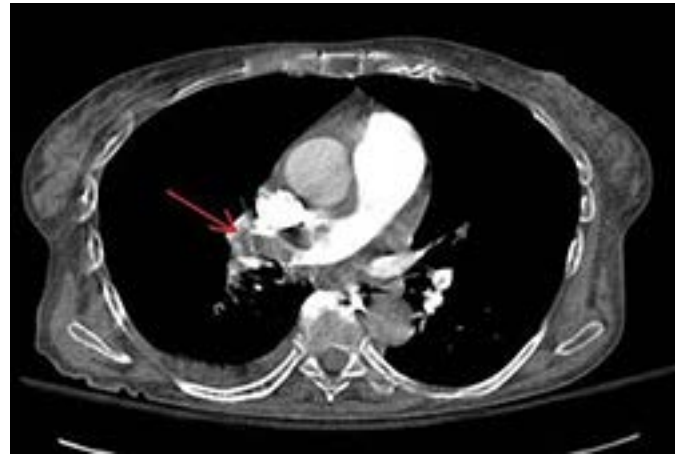


Figura 3. Angiotomografía de tórax

tica con heparina de bajo peso molecular, sin disnea, ni datos activos de respuesta inflamatoria sistémica. Se considera dar alta médica con manejo ambulatorio con anticoagulantes orales directos (DOACs), inhibidor del factor Xa (rivaroxabán) 50 mg por vía oral cada 12 horas y seguimiento ambulatorio.

Discusión y conclusiones

Los síntomas respiratorios de COVID-19 son extremadamente heterogéneos y van desde mínimos, hasta una hipoxia significativa con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden conducir a la muerte (3). A medida que se conoce un poco más sobre esta patología, se identifican de forma precoz las presentaciones atípicas asociadas a estados de hipercoagulabilidad (12). Por ello se trae a colación el reporte de caso de un paciente joven con antecedente de hipertensión arterial, sin factores de riesgo ni antecedentes protrombóticos, atendido en un hospital de mediana complejidad y diagnosticado con tromboembolismo pulmonar, secundario a infección por COVID-19 con tratamiento médico exitoso.

La hemoptisis es la principal manifestación en la

evolución, hasta debutar con un cuadro de disnea, asociado a otros síntomas respiratorios e infecciosos. La hemoptisis no es un síntoma típico de presentación de COVID-19. Estudios a nivel mundial no han reportado casos o describen tasas extremadamente bajas: aproximadamente el 1 % de los pacientes en China, alcanzando hasta el 5 % en Europa y América (13-15). Hasta el momento no hay ningún caso reportado en Colombia, por lo tanto, no ha sido incluido en los Lineamientos y Manejo de COVID-19 del Ministerio de Salud y Protección Social.

A pesar de que el mecanismo y causa exacta de la hemoptisis aun no son claros (11,12), su incidencia se vuelve relativamente mayor, alcanzando hasta el 13 % en pacientes con émbolos pulmonares (16,17). Cabe resaltar que en pacientes con neumonía viral por COVID-19, los síntomas respiratorios pueden empeorar rápidamente. Incluso es posible la aparición de insuficiencia respiratoria aguda hipóxica, debido a la progresión de la enfermedad en asociación a los cambios fisiopatológicos y estado protrombótico secundario; todos estos pueden ser también atribuibles a un TEP no diagnosticado. Se confirma así, el papel de las infecciones graves como precipitantes del tromboembolismo venoso y la asociación entre el SARS CoV-2, la hipercoagulabilidad y la lesión pulmonar aguda (18,19).

Conociendo el estado protrombótico e inflamatorio debido a la infección, las guías recomiendan la tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular subcutánea dos veces al día, en dosis profilácticas o intermedias (7-9). Estas consideraciones se ajustan a las características y condiciones de cada paciente. En el caso clínico expuesto, inicialmente no se dio tromboprofilaxis por la hemoptisis; tras el diagnóstico de TEP se indicó anticoagulación a dosis terapéuticas y al egreso hospitalario con DOACs por un período de tres meses, en aras de disminuir recurrencia de eventos trombóticos, reconociendo que cuentan con un mejor perfil de seguridad y adherencia en el paciente (20,21). En relación con los hallazgos imagenológicos, de forma habitual está descrito en la clasificación de CO-RADS (COVID-Reporting and Data System classification) evidencia de vidrio esmerilado, patrón deslustrado, consolidación de las regiones subpleurales o periféricas bilaterales (22-23). No es fácil diagnosticar COVID-19 con una imagen única de distribución aislada y heterogénea, como la del caso que se presenta, quien además su único síntoma era la hemoptisis y

taquipnea, sin antecedentes de contacto con pacientes positivos o sospechosos. Por tal razón, se consideraron otros diagnósticos diferenciales al ingreso. Una vez diagnosticada la infección por SARS CoV2, el deterioro de la mecánica respiratoria sin hipoxia, con taquicardia sinusal asociado a patrón S1Q3T3, fue lo que llevó a la realización de la angioescanografía como prueba gold estándar para el diagnóstico definitivo de tromboembolismo pulmonar. En el paciente se realizaron estudios sin identificar causas predisponentes para el TEP, lo que indicaría que fue una complicación de la infección por COVID-19 (19,22).

El tromboembolismo pulmonar per se, exige un reto diagnóstico y terapéutico para evitar desenlaces fatales. Como manifestación atípica del COVID-19, se debe tener presente como una opción diagnóstica para inicio de terapia oportuna. En la práctica clínica debemos estar atentos a las presentaciones inusuales inducidas por estados de hipercoagulabilidad, sus presentaciones pulmonares y extrapulmonares. Dado que la COVID-19 es un estado de hipercoagulabilidad, se hace necesario considerar el tromboembolismo pulmonar como una complicación frecuente y debe sospecharse en cualquier paciente, aun en ausencia de datos clínicos y paraclínicos que sugieran esta patología. Ante la duda diagnóstica, las imágenes deben jugar un papel fundamental. No se debe retrasar el inicio de profilaxis y terapia anticoagulante adecuada y oportuna individualizando cada paciente (20,21).

Finalmente, se considera que el caso descrito demuestra la complejidad de la patología causante de la pandemia actual, donde no se encontró cerco epidemiológico. Adicionalmente, el desconocimiento de las manifestaciones atípicas puede conducir a diagnósticos errados y tardíos, dando lugar a complicaciones o progresión de la enfermedad.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323(8):709-710 doi:10.1001/jama.2020.1097
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L,

- Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable, bat origin. *Nature* 2020;579:270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
 5. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
 6. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*. 2020;25;58(7):1116–1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
 7. Lu, Guoguang & Wang, Jing. (2020). Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clinica Chimica Acta*. 508. 2020;508:98–102. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.034.
 8. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al (2020) COVID-19 -related severe hypercoagulability in patients admitted to Intensive Care Unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998–1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018
 9. Levi M, Van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38–44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
 10. Wang M., Hao H., Leeper N.J., Zhu L., Early Career C. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Journal*. 2018;38:e90–e95. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310367
 11. Edirappuli SD, Venkatesh A. Atypical symptoms in COVID-19: the many guises of a common culprit. *BMJ* 2020;369:m1375. <http://www.bmj.com/content/369/bmj.m1375/rr-12>.
 12. Abobaker A, Raba A, Aboubaker A. (2020). Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 10.1002/jmv.26157. doi: 10.1002/jmv.26157
 13. Casey K, Iteen A, Nicolini R, Auten J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1544.e1–1544.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.011
 14. Joshi S, Bhatia A, Tayal N, Nair D. Hemoptysis as an Initial Presentation of COVID-19 - An Observation. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2020;68(6):68.
 15. Shi F, Yu Q, Huang W, Tan C. 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia with hemoptysis as the initial symptom: CT and clinical features. *Korean J Radiol* 2020;21:537–540
 16. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100 (3):598.
 17. Martín AI, Rao G. COVID-19: a potential risk factor for acute pulmonary embolism. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2020;16:155–7.
 18. Lorenzo C, Francesca B, Francesco P, Elena C, Luca S, Paolo S. Acute pulmonary embolism in COVID-19 related hypercoagulability. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50:223–226
 19. Danzi G B, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;14;41(19):1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
 20. Tang Ning, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
 21. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–73.
 22. Rotzinger DC, Beigelman-Aubrya C, von Garnier C, Qanadli SD. Letter to the Editors in Chief: Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Research*. 2020;190:58–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151364/pdf/main.pdf>.
 23. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; Feb 04. doi: 10.1148/radiol.20200230. [Epub].

Fístula traqueoesofágica, a propósito de un caso

Tracheoesophageal fistula, a case report

Luz Alejandra Vargas Espíndola¹, Ana Milena Callejas², Alfredo Saavedra³, Edgar Alberto Sánchez Morales Rodríguez⁴

Resumen

La fístula traqueoesofágica es una patología infrecuente que en general se asocia con patología tumoral esofágica y algunas veces con tumores primarios de vía aérea, que implican pobre sobrevida y mal pronóstico a corto plazo. El tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario, se considera la colocación de endoprótesis como manejo de primera línea para alivio de síntomas y mejoría de calidad de vida. El artículo reporta el caso de un paciente con carcinoma escamocelular de tercio medio del esófago inoperable, con colocación exitosa de doble stent esofágico y traqueal.

Palabras clave: Fístula traqueoesofágica; fístula traqueoesofágica maligna; procedimiento quirúrgico endoscópico; stent vía aérea; stents metálicos autoexpandibles; terapia paliativa.

Abstract

Tracheoesophageal fistula is a rare condition that is generally associated with esophageal cancer and sometimes primary airway cancer and involves poor survival and short-term prognosis. Treatment requires a multidisciplinary approach and stenting is considered first line management for symptom relief and improved quality of life. The article reports the case of a patient with inoperable squamous cell carcinoma of the middle third of the esophagus with successful placement of double esophageal and tracheal stents.

Keywords: Tracheoesophageal fistula; malignant tracheoesophageal fistula; endoscopy; airway stenting; self-expandable metallic stents; palliative care.

¹ Enfermera y Médica-Cirujana. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-9472-6181>

² Médica neumóloga. Internista especializada en la atención de pacientes respiratorios en los ámbitos hospitalarios y ambulatorios, con énfasis en pacientes oncológicos de alta complejidad. Instituto Nacional de Cancerología.

³ Médico especialista en Medicina Interna Universidad El Bosque. Médico Instituto Nacional de Cancerología.

⁴ Médico especialista en Medicina Interna Universidad El Bosque. Médico Instituto Nacional de Cancerología.

Autor de Correspondencia

Luz Alejandra Vargas Espíndola
Correo electrónico:
lavargase@unal.edu.co

Recibido: 26/01/2021

Aceptado: 06/10/2021

Introducción

Las fistulas traqueoesofágicas (FTE) son comunicaciones anormales entre el esófago y la tráquea o bronquio principal, denominándose fistulas broncoesofágicas, las cuales comparten un abordaje diagnóstico y terapéutico similar.

Las FTE pueden ser congénitas o adquiridas, pueden ocurrir después de cirugía, radioterapia, quimioterapia o por invasión de la vía aérea. La mayoría de las FTE en los adultos son adquiridas, siendo la mitad secundarias a malignidad esofágica o pulmonar (1,2). Cuando una FTE maligna se desarrolla en cáncer primario, si es de esófago o tráquea es invariablemente incurable (3). La mayoría de las fistulas tienen una localización esofagotraqueal en casi un 57 %, esofagobronquial en un 40 % y el restante con una disposición esofagopulmonar (4). Los pacientes con FTE tienen mala calidad de vida y un pobre pronóstico con supervivencia medida en días a semanas con FTE sin intervención y en meses, después de colocación de stent (5). Se debe sospechar la FTE por la presencia de tos con la ingestión de líquidos o sólidos, bronquitis, neumonía recurrente y malnutrición. El diagnóstico incluye la combinación de hallazgos clínicos, imagenológicos y endoscópicos que demuestren fuga o la FTE.

El tratamiento requiere un enfoque multidisciplinar y será quirúrgico o endoscópico teniendo en cuenta la etiología, el tamaño, la anatomía de la FTE y las comorbilidades del paciente, así como el pronóstico de su enfermedad (6).

El propósito de este artículo es presentar el reporte de caso de una FTE maligna en un paciente de 62 años y revisar la literatura enfocada en el tema y las opciones de manejo endoscópico.

Reporte de caso

Paciente masculino de 62 años exfumador pesado, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) dependiente de oxígeno, con clasificación de severidad GOLD (estrategia mundial para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) C. Presenta antecedente de carcinoma escamocelular de tercio medio del esófago estadio cT4bN+M0, localmente avanzado en

manejo con radioterapia y quimioterapia paliativa, por presentar signos de irreseccabilidad quirúrgica. Ingresó por cuadro clínico de una semana de evolución consistente en tos seca que aumentaba con el consumo de alimentos asociada a disfagia para líquidos y sólidos, pérdida de peso de 3 kilos. Se realizó esófagograma que mostró paso de medio de contraste a la vía aérea. En la endoscopia de vías digestivas altas se evidenció área de mucosa friable, edematizada con fibrina, que comprometía aproximadamente el 40 % de la circunferencia del esófago con umbilicación central compatible con fistula, con mucosa de aspecto neoplásico y presencia de estenosis.

Se realizó fibrobroncoscopia que mostró a 3 centímetros de la glotis compresión extrínseca de la pared posterior de la tráquea, con infiltración de la mucosa traqueal en una extensión de 3 centímetros (Figura 1). Dados los hallazgos, se programó colocación de stent traqueal y esofágico. Se colocó a nivel de la tráquea stent ultraflex autoexpandible recubierto de 80 por 20 milímetros, sin complicaciones (Figura 2). En la radiografía de tórax (Figura 3) se evidencia adecuado posicionamiento de endoprótesis traqueal y esofágica. El paciente continúa en seguimiento clínico.



Figura 1. Aspecto broncoscópico de la fistula en la pared posterior de la tráquea donde se aprecia pérdida de continuidad de la mucosa, edema y eritema.

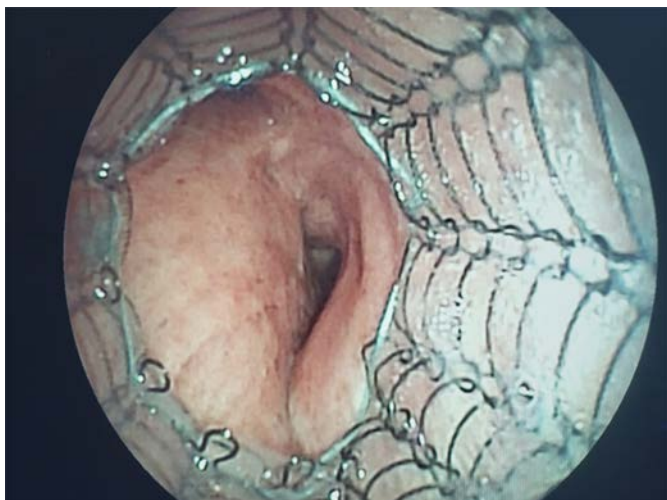


Figura 2. Imagen del stent ultraflex autoexpandible en posición adecuada dentro de la tráquea.



Figura 2. Radiografía de tórax donde se aprecian las prótesis traqueal y esofágica en posición

Discusión

Las FTE en adultos, son en su mayoría adquiridas. Su incidencia es difícil de establecer por la escasa literatura relacionada, así como por las dificultades en el diagnóstico. Sin embargo, pese a la baja frecuencia reportada, las FTE representan una alta tasa de morbilidad asociada (7). Pueden afectar esófago, pulmones y mediastino (8); son secundarias ya sea a

procesos benignos, una minoría, o en la mayoría de los casos a entidades malignas que comprometen el mediastino (9).

Las FTE ocurren frecuentemente por invasión tumoral ya sea en esófago o pulmón o por complicaciones de terapias de cáncer como radioterapia, quimioterapia, tratamiento con láser, instrumentación o posterior a colocación de stent (4). La mayoría de las FTE se presentan en el tercio medio del esófago; el tercio distal corresponde a tumores de mayor tiempo de evolución y recaídas locales.

Epidemiología

Se considera que aproximadamente un 5-10 % de los pacientes con cáncer de esófago desarrollarán una FTE mientras un 1 % corresponderá a carcinoma de pulmón (2,5,10). Ballazs y colaboradores (10) reportaron que de 264 pacientes con FTE, un 92 % presentó tumores esofágicos, 7 % tumores pulmonares y 0.75 % otros tumores de mediastino. Ciertos factores como desnutrición, infecciones asociadas, estado crítico y comorbilidades como diabetes mellitus, pueden agravar el proceso y aumentar la morbimortalidad (11). Se ha reportado un aumento del riesgo de FTE en los pacientes que utilizan terapias antiangiogénicas como Bevacizumab, especialmente en su combinación con radioterapia (12,13).

Diagnóstico

La presentación clínica es inespecífica por lo que su diagnóstico se retrasa entre 1-18 meses desde las primeras manifestaciones clínicas (10).

Los síntomas más comunes son tos con la ingestión de líquidos o alimentos, bronquitis o neumonía purulenta recurrente y disfagia. Además, los pacientes se presentan con desnutrición proteicoenergética y aspiración recurrente (8). Si existe una historia de malignidad, se debe sospechar la presencia de una FTE. También se debe considerar el diagnóstico en pacientes con ventilación mecánica prolongada con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, con trastorno de oxigenación asociado y distensión abdominal (10).

Las FTE pueden presentarse de manera aguda llevando el paciente a la muerte o subaguda presentando síntomas en días o semanas. En general, las FTE proximales de mayor tamaño tendrán síntomas más tempranos que las pequeñas distales. El diagnóstico de las FTE requiere la combinación de ayudas imagenológicas y endoscópicas, así como un alta sospecha

clínica. Entre los estudios diagnósticos se debe incluir un esofagograma con bario que demuestre el paso de medio de contraste a la vía respiratoria estableciendo la presencia y el lugar de una fístula (14). Como alternativa o complemento al estudio de esofagograma en pacientes que no puedan deglutir, se podría considerar el uso de escanografía de tórax contrastada con reconstrucción tridimensional, que permita identificar áreas de necrosis tumoral por depósito de contraste en mediastino y además será de utilidad para la planificación del tratamiento posterior (15).

En la mayoría de los casos, posterior a las imágenes diagnósticas, se deben realizar estudios endoscópicos de vías digestivas y de vía respiratoria (fibrobroncoscopia) para confirmar y localizar la FTE. La localización, forma y tamaño de las fístulas puede variar en su presentación; las FTE pequeñas usualmente pasan desapercibidas porque la mucosa puede encontrarse con eritema y edema (4).

Tratamiento

Un enfoque multidisciplinario es necesario para determinar cuál es la mejor alternativa de tratamiento de acuerdo a cada paciente.

Los pacientes con FTE tanto por su patología oncológica como por tratamientos administrados, se presentan frecuentemente con deterioro clínico importante (7). Son pacientes que han recibido o van a recibir quimioterapia o radiación, presentan desnutrición y han tenido episodios de broncoaspiración recurrentes que predisponen a infecciones respiratorias severas con riesgo de falla respiratoria (5,8). Por lo anterior, si bien se considera la intervención quirúrgica como primera opción terapéutica con una mayor sobrevida, se reserva está para pacientes candidatos a procedimientos quirúrgicos con enfermedad maligna localizada con intención curativa (16).

Existen por lo tanto otras opciones de menor invasividad, con adecuada efectividad, como las intervenciones endoscópicas que representan menor morbimortalidad comparada con la cirugía (17) y ayudan en el manejo sintomático con mejoría de la calidad de vida. Por lo tanto, el tratamiento para la mayoría de las FTE malignas será la colocación de stent esofágico, traqueal o doble stent, especialmente para FTE mayores a 5 mm. Para aquellas de menos tamaño se podría considerar terapias broncoscópicas locales como electrocauterio o pegante tisular, entre otros (8).

Stent de vía aérea

La primera inserción de un stent metálico traqueal ocurre en el año 1952 (18). Desde entonces se han venido utilizando diferentes tipos de stent como alternativas para un cierre rápido y mínimamente invasivo de las FTE (8). Los stents rectos se utilizan a menudo para las FTE de las vías respiratorias proximales, mientras que los de forma en L o Y se reservan para compromiso traqueobronquial. Existen tres generaciones de stent, de los cuales los de primera generación ya no están en uso.

Los stent Wallstent™ (Schneider Europe, Zurich, Suiza) de segunda generación son autoexpandibles una vez se liberan y los de tercera generación The Ultraflex™ (Boston Scientific; Natick, MA, USA) utilizado en el caso reportado, son elaborados de una aleación de níquel-titanio con capacidad de “memoria de forma”, que significa que se deforma plásticamente a bajas temperaturas, volviendo a su forma inicial a altas temperaturas (19). Estos se insertan con broncoscopio flexible y sus ventajas son la expansibilidad y el ajuste fácil a las dimensiones traqueales, así como facilitan la eliminación de secreciones (20). Los problemas que conlleva son el crecimiento del tumor o tejido de granulación que hacen imposible su retiro, así como el riesgo de fractura con una incidencia del 12 % después de largo tiempo (500-1.000 días) con restos metálicos que pueden generar complicaciones fatales (21).

Otros stent disponibles especialmente para casos de patología benigna son los stent siliconados. Fueron introducidos por Dumon en 1990 (22) para tratamiento de compresión extrínseca de la vía aérea; posteriormente fue usado por Weigert y colaboradores (23) en el manejo de las FTE malignas con resultados seguros y efectivos desde el punto de vista paliativo. Tienen como ventaja su facilidad para ser removidos y su mayor durabilidad. Para su colocación se necesita el fibrobroncoscopio rígido por lo que debe ser realizado en unidades con experiencia en su colocación. Son caracterizados por su flexibilidad y compatibilidad con tejido vecino. Sin embargo, tienen un riesgo de desplazamiento que se puede evitar con la fijación externa y un incremento en el riesgo de infecciones ya que por su adherencia puede afectar el funcionamiento del sistema mucociliar (24). En un estudio retrospectivo se encontró que tanto los stent metálicos como los de silicona, tuvieron eficacia clínica equivalente, aunque la tasa de respuesta clínica completa fue levemente

mayor con stent de silicona ($P < 0.05$) (25).

Por especificaciones anatómicas, un stent esofágico puede predisponer a compresión de la vía aérea. Por lo que, para evitar esta complicación, en FTE maligna que afecta el tercio proximal y medio del esófago, se podría recomendar la colocación de doble stent (8,26-28), como se describió en nuestro paciente. Se debe precisar que el stent en la vía aérea debe ser colocado inicialmente. Esto reduce el riesgo de migración del stent esofágico y de obstrucción de vía aérea. Otras condiciones en las cuales se podría indicar colocación de doble stent serían: FTE inducida por stent esofágico, FTE mayores a 20 mm y en FTE sin estenosis esofágica evidente, puesto que el riesgo de migración posterior al stent esofágico es alto. Se debe considerar que el margen del stent esofágico debe quedar superior al stent de vía aérea para evitar desplazamiento y lograr el efecto terapéutico (25).

Pronóstico

Pese a la pésima condición clínica de los pacientes con FTE malignas, la colocación endoscópica de stent reporta tasas de mortalidad bajas del de 0 % a 2 % (10). Entre las complicaciones asociadas al procedimiento endoscópico se encuentra desplazamiento de stent, más frecuente con stent esofágico único. Con la colocación del doble stent se evita el desplazamiento, sin embargo, la presión concomitante de los dos stent podría producir reapertura de la FTE (5). Con relación a la tasa de supervivencia posterior a la colocación de stent, el estudio de Chen y colaboradores (29) demostró que el cierre de la FTE mejoraba sobrevida a corto plazo, comparado con gastrostomía/yeyunostomía. El estudio de Balazs y colaboradores (10) demostró una mejoría de la sobrevida hasta tres veces versus terapia de soporte y nutricional, evitando muertes tempranas por neumonía aspirativa y mejorando la calidad de vida. La mortalidad a largo plazo en pacientes con FTE tiene una estrecha relación a la patología oncológica, más no con la FTE.

Conclusiones

Las FTE malignas implican una pobre sobrevida en los pacientes con cáncer. Su tratamiento es un desafío clínico, debido a la condición general deteriorada de este tipo de pacientes. Se considera como manejo de primera línea la colocación de endoprótesis traqueal, esofágica o dual, con resultados óptimos. En nuestro

caso se realizó un manejo paliativo con colocación de doble stent tanto en vía aérea como esofágica, para evitar obstrucción de vía aérea, mejorar sintomatología y calidad de vida. Se continúa en búsqueda de estrategias terapéuticas que puedan aumentar la sobrevida y repercutan en la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Referencias

1. Martini N, Goodner JT, D'Angio GJ, Beattie EJ. Tracheoesophageal fistula due to cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1970 Mar;59(3):319–24.
2. Morgan RA, Ellul JP, Denton ER, Glynos M, Mason RC, Adam A. Malignant esophageal fistulas and perforations: management with plastic-covered metallic endoprostheses. *Radiology.* 1997 Aug;204(2):527-32. doi: 10.1148/radiology.204.2.9240548.
3. Shamji FM, Inculet R. Management of Malignant Tracheoesophageal Fistula. *Thorac Surg Clin.* 2018 Aug;28(3):393-402. doi: 10.1016/j.thor-surg.2018.04.007.
4. Kim KR, Shin JH, Song HY, Ko GY, Kim JH, Yoon HK, et al. Palliative treatment of malignant esophagopulmonary fistulas with covered expandable metallic stents. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Oct;193(4):W278-82. doi: 10.2214/AJR.08.2176.
5. Hürtgen M, Herber SCA. Treatment of malignant tracheoesophageal fistula. *Thorac Surg Clin.* 2014 Feb;24(1):117-127. doi: 10.1016/j.thor-surg.2013.09.006.
6. Aworanti O, Awadalla S. Management of recurrent tracheoesophageal fistulas: a systematic review. *Eur J Pediatr Surg.* 2014 Oct;24(5):365-75. doi: 10.1055/s-0034-1370780.
7. Qureshi YA, Muntzer Mughal M, Fragkos KC, Lawrence D, George J, Mohammadi B, Dawas K, et al. Acquired Adult Aerodigestive Fistula: Classification and Management. *J Gastrointest Surg.* 2018 Oct;22(10):1785-1794. doi: 10.1007/s11605-018-3811-0.
8. Zhou C, Hu Y, Xiao Y, Yin W. Current treatment of tracheoesophageal fistula. *Ther Adv Respir Dis.* 2017 Apr;11(4):173-180. doi: 10.1177/1753465816687518.
9. Couraud L, Ballester MJ, Delaisement C. Acquired tracheoesophageal fistula and its management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Oct;8(4):392–9.

10. Balazs A, Kupcsulik PK, Galambos Z. Esophagorespiratory fistulas of tumorous origin. Non-operative management of 264 cases in a 20-year period. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Nov;34(5):1103-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.06.025.
11. Chakraborty RK, Hoag JB. Acquired Aero Digestive Fistula in Adults-Case Series and Review. *EC Pulmonol Respir Med*. 2019;8(2):123-139. Disponible en: <https://www.econicon.com/ecprm/pdf/ECPRM-08-00337.pdf>
12. Goodgame B, Veeramachaneni N, Patterson A, Govindan R. Tracheo-esophageal fistula with bevacizumab after mediastinal radiation. *J Thorac Oncol*. 2008 Sep;3(9):1080-1. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181858eba.
13. Gore E, Currey A, Choong N. Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab 21 months after completion of radiation therapy. *J Thorac Oncol*. 2009 Dec;4(12):1590-1. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c06a6f.
14. Gore RM, Levine M. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*, 2nd ed, W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA. 2000.
15. Wang H, Tao M, Zhang N, Li D, Zou H, Zhang J, et al. Airway Covered Metallic Stent Based on Different Fistula Location and Size in Malignant Tracheoesophageal Fistula. *Am J Med Sci*. 2015 Nov;350(5):364-8. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000565.
16. Lenz CJ, Bick BL, Katzka D, Nichols FC, Depew ZS, Wong Kee Song LM, et al. Esophagorespiratory Fistulas: Survival and Outcomes of Treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Feb;52(2):131-136. doi: 10.1097/MCG.0000000000000751.
17. Meier JD, Sulman CG, Almond PS, Holinger LD. Endoscopic management of recurrent congenital tracheoesophageal fistula: a review of techniques and results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 May;71(5):691-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.02.022.
18. Harkins WB. An endotracheal metallic prosthesis in the treatment of stenosis of the upper trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1952 Sep;61(3):663-76. doi: 10.1177/000348945206100307.
19. Vinograd I, Klin B, Brosh T, Weinberg M, Florenblit Y, Nevo Z. A new intratracheal stent made from nitinol, an alloy with "shape memory effect". *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 May;107(5):1255-61.
20. Madden BP, Datta S, Charokopos N. Experience with Ultraflex expandable metallic stents in the management of endobronchial pathology. *Ann Thorac Surg*. 2002 Mar;73(3):938-44. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03460-9.
21. Chung FT, Lin SM, Chen HC, Chou CL, Yu CT, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Kuo HP. Factors leading to tracheobronchial self-expandable metallic stent fracture. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Nov;136(5):1328-35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.05.039.
22. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest*. 1990 Feb;97(2):328-32. doi: 10.1378/chest.97.2.328.
23. Weigert N, Neuhaus H, Rösch T, Hoffmann W, Dittler HJ, Classen M. Treatment of esophagorespiratory fistulas with silicone-coated self-expanding metal stents. *Gastrointest Endosc*. 1995 May;41(5):490-6. doi: 10.1016/s0016-5107(05)80009-4.
24. Mitsuoka M, Sakuragi T, Itoh T. Clinical benefits, and complications of Dumon stent insertion for the treatment of severe central airway stenosis or airway fistula. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jul;55(7):275-80. doi: 10.1007/s11748-007-0131-9.
25. Ke M, Wu X, Zeng J. The treatment strategy for tracheoesophageal fistula. *J Thorac Dis*. 2015 Dec;7(Suppl 4):S389-97. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.11.
26. Bick BL, Song LM, Buttar NS, Baron TH, Nichols FC, Maldonado F, et al. Stent-associated esophagorespiratory fistulas: incidence and risk factors. *Gastrointest Endosc*. 2013 Feb;77(2):181-9. doi: 10.1016/j.gie.2012.10.004.
27. Yamamoto R, Tada H, Kishi A, Tojo T, Asada H. Double stent for malignant combined esophago-airway lesions. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;50(1):1-5. doi: 10.1007/BF02913479.
28. Herth FJ, Peter S, Baty F, Eberhardt R, Leuppi JD, Chhajed PN. Combined airway and oesophageal stenting in malignant airway-oesophageal fistulas: a prospective study. *Eur Respir J*. 2010 Dec;36(6):1370-4. doi: 10.1183/09031936.00049809.
29. Chen YH, Li SH, Chiu YC, Lu HI, Huang CH, Rau KM, et al. Comparative study of esophageal stent and feeding gastrostomy/jejunostomy for tracheoesophageal fistula caused by esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2012;7(8):e42766. doi: 10.1371/journal.pone.0042766.

La Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar: elementos de gestión y gobernanza científica

Mauricio Orozco-Levi, MD, PhD, MSc.¹
Rafael Conde Camacho, MD, MSc.¹
Manuel Conrado Pacheco, MD, MSc.¹
Alejandro Londoño Villegas, MD.¹

Lista de miembros de la Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar

Mauricio Orozco Levi, MD, PhD, MSc; Alejandro Londoño Villegas, MD; Héctor Ortega, MD; Rafael Enrique Conde Camacho, MD; Liliana Fernández Trujillo, MD; Manuela Tobón Trujillo, MD; Natalia Uribe Giraldo, MD; Jorge E. Ortega, MD; Gustavo Gómez Correa, MD; Beatriz Cadavid Rodríguez, MD; Juan Fernando Carvajal Estupiñán, MD; Luis Ernesto Téllez Mosquera, MD; Leslie Katherine Vargas Ramírez, MD; Manuel Conrado Pacheco, MD, MSc; Donald Díaz Murillo, MD; John Alexander Ramírez Martínez, MD; Solón Navarrete Hurtado, MD; José Gabriel Espinoza Espinoza, MD; Héctor Augusto Escalante Mora, MD; Alejandro Villamil Munévar, MD; Ingrid Johana Martínez R., MD; Eneida Martina Fonseca Ortiz, MD; Fabio Bolívar Grimaldos, MD; Carlos Aguilar, MD; José Coppiano, MD; José Alfredo Posada, MD; Jaime Echeverry, MD; Jaime Sánchez, MD; Ángela Giraldo, MD; Martín Romero, MD; Lina Saldarriaga, MD; Juan M. Cárdenas, MD; Mauricio Céspedes, MD; José Luis Blanco, MD; Carlos Jaime Velásquez, MD; Ricardo Gómez Palau, MD; Giovanni Osorno, MD; Bernardo Muñoz Palacio, MD; Claudia Patricia Díaz Bosa, MD; Felipe Campo Campo, MD; Julio Cesar Forero Forero, MD; Luz Adriana Ocampo Ocampo, MD; Margarita María Zapata Sánchez, MD; Juan Esteban Gómez, MD; Julián Cortes, MD; Diana Tiga Loza, ENF, PhD, Juliana De Luque Figueroa, ENF, Alba Ramírez-Sarmiento, FT, PhD.

Subvenciones: HAPredco (Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar) ha contado en 2019, 2020 y 2021 con apoyos irrestrictos de BAYER, JANSSEN y ABBOTT para acciones específicas definidas entre las partes y con contabilidad central en la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax (ASONEUMOCITO) y la Sociedad Colombiana de Cardiología.

¹ En nombre de la Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar.

Autor de Correspondencia

Mauricio Orozco-Levi
Correo electrónico:
mauricioorozcolevi@gmail.com

Recibido: 8/05/ 2021

Aceptado: 10/06/2021

Constitución de la Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar, “HAPredco” mediante diseño de precisión

El presente documento resume el marco de colaboración denominado “Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar” entre miembros de diversas instituciones y especialidades médicas y paramédicas, que tienen intereses académicos y científicos en el diagnóstico, tratamiento y/o investigación en áreas diversas de la Hipertensión Pulmonar (HP). Esta iniciativa denominada con el acrónimo “HAPredco”, se justifica ampliamente por la relevancia científica de viabilizar un intercambio gremial, transdisciplinar y continuo mediante una Plataforma de Acción Continuada (PAC) de gestión de la información, experiencias, bases de datos y experticias alrededor de la hipertensión pulmonar (1,2).

En particular, la HAPredco se ha concebido como una estructura escalonada (no necesariamente secuencial) en donde el resultado final estará representado por la participación de miembros de especialidades médicas y profesiones afines de toda Colombia y, eventualmente, escalable a otros países de Latinoamérica. El **Primer Escalón** de la Red estuvo constituido por la declaración de intenciones entre profesionales de centros hospitalarios de Bogotá, Bucaramanga, Cali y Medellín, y han ido incluyendo continuamente profesionales de otras ciudades. Hemos adelantado los lineamientos generales aquí definidos como “Propuesta Marco para la Constitución de la Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar”. La consolidación de la iniciativa y este documento de publicación representa el **Segundo Escalón** de crecimiento de la HAPredco. Este nuevo paso está dirigido a informar, hacer partícipe y solicitar aval como un proyecto original integrado a ASONEUMOCITO y otras agremiaciones profesionales nacionales. Todo lo anterior ha permitido acelerar hacia el **Tercer Escalón**, representado por la base de datos transinstitucional en un entorno aplicativo basado en la Web y con accesos ilimitados para los diversos investigadores y colaboradores con credenciales participativas. El número de escalones subsiguientes, estará determinado por el número de estrategias diferentes que haya que implementar, según lo demuestre la gestión gremial. Este “diseño de precisión”

permitirá ofertar y facilitar el proyecto a los demás países latinoamericanos, adoptándolo o adaptándolo según proceda, a las particularidades de cada país y la actividad de los profesionales interesados (3).

¿Qué es y qué no es la HAPredco?

Por definición, la “Red” busca crear una plataforma gremial, transinstitucional y de acción continua que permita albergar los intereses consensuados de múltiples participantes latinoamericanos, bajo la única premisa de ofrecer elementos útiles y potenciales beneficios a los pacientes con hipertensión pulmonar que residan en Colombia, siendo un proyecto escalable a otros países (4). Creemos que este modelo de participación gremial puede sentar bases y definir estrategias para potenciar los objetivos específicos de ASONEUMOCITO y otras sociedades científicas alrededor de la hipertensión pulmonar. **Por una parte, la HAPredco tiene características particulares de alto valor** por su visión, misión, objetivos, y características (apertura, modelo de gestión y gobernanza) que, en conjunto, justifican una declaración de intenciones sólida, relevante y pertinente mediante esta propuesta. Nuestra iniciativa promueve que la Red represente una oferta particular de interacción gremial inicialmente centrada en Colombia, con proyección ampliable al resto de Latinoamérica. Esta fase inicial permitirá desarrollar instrumentos de interacción suficientemente afinados para informar, invitar y difundir la iniciativa de la Red a otros países latinoamericanos, según su propio interés de pertenencia a la misma y a otros grupos referentes externos, idealmente bajo la interacción normativa de ALAT (Asociación Latinoamericana del Tórax). Además, permitirá avanzar hacia un **modelo de interacción ampliable** a otras sociedades, organizaciones y países de Latinoamérica interesados en todo lo relacionado a los pacientes con hipertensión pulmonar. **Por otra parte, la HAPredco no tiene características excluyentes**, no tiene representación de un país único, no es un proyecto de investigación único o específico, no depende y no está limitada a una institución, organización, empresa o sociedad única. No es

una estrategia de tiempo definido, no tiene una orientación disciplinaria única, y no depende de un investigador, gestor o grupo únicos (5).

Misión de HAPredco

Integrar a la HAPredco a todo individuo, sociedades y organizaciones de Colombia interesados en la Hipertensión Pulmonar, bajo un marco de gobernanza propio.

Visión de HAPredco

Integrar a través de objetivos comunes de investigación y lo relacionado a pacientes con hipertensión pulmonar, la HAPredco, y sociedades científicas internacionales, de tal forma que en cinco años sea una organización académica sólida y multifacética que desarrolle actividades de interés científico alrededor de la enfermedad.

Objetivos de la HAPredco

1. Caracterizar la problemática de la HP en Colombia.
2. Resolver los interrogantes epidemiológicos, clínicos y económicos.
3. Desarrollar investigaciones en población propia y compartida.
4. Normalizar el conocimiento relacionado con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la HP en la región.
5. Promover la consecución de fondos para actividades científicas y académicas propias.
6. Ofrecer asesoría en problemas particulares de pacientes con HP en Colombia, cada uno en su respectivo centro y región.

Características de la HAPredco

1. La Red es una plataforma con orientación fundamentalmente académica y científica.
2. La Red es original, pertinente y relevante, por abarcar aspectos sociales, clínicos, económicos y académicos de la hipertensión pulmonar, con base inicial en Colombia y México, y con extensión escalonada a otros países de Latinoamérica.
3. La Red es incluyente y promueve el carácter transdisciplinar y multiinstitucional, con una visión de

futuro extendida a toda Latinoamérica.

4. La Red es de tipo transdisciplinar, con participación de múltiples especialidades y disciplinas aliadas.
5. La Red es factible, pues se cuenta con la intención de suficientes profesionales de la salud, instituciones y sociedades interesadas en el tema de los pacientes con hipertensión pulmonar.
6. Los alcances de la Red tienen que ver con la voluntad, actitud, competencias y disposición del personal de la salud y asociados.
7. La ejecución del trabajo en Red es práctica, pues propende hacia la aplicación de los conocimientos y estándares de diagnóstico y manejo de la hipertensión pulmonar en Colombia y México, así como del resto de países de Latinoamérica.
8. La Red es interdependiente, en donde todos los investigadores y centros vinculados, comparten sus experiencias y promueven soluciones comunes.
9. La participación en la Red es netamente voluntaria, en donde se obvian los eventuales conflictos de interés únicamente individuales.
10. La Red obedece al principio de igualdad donde todos los participantes tienen los mismos derechos y obligaciones para con el o los proyectos y los pacientes con hipertensión pulmonar.
11. En la Red todos los procesos son abiertos y compartidos, con comunicación efectiva entre sus miembros.
12. La Red inicia como un compromiso formal entre profesionales de diversos centros nacionales que comparten el interés por la hipertensión pulmonar, que ha permitido dar el cuerpo general para la inclusión de otras sociedades, otros países de Latinoamérica, o personas de otros países inmersos en otras sociedades que a título personal, deseen pertenecer a ella.
13. Y por último, la Red está direccionada por objetivos, con el afán de ser facilitadora y operativa con productos específicos que benefician la gestión de la enfermedad en la región y el resto de países de Latinoamérica.

Personería jurídica de HAPredco

La HAPredco aún no tiene personería jurídica en Colombia o fuera de ella. Sin embargo, uno de los requerimientos propios para la existencia de la Red es diligenciar la documentación y requisitos necesarios

para disponer de dicha personería. En la actualidad, los aspectos presupuestarios y gestión de fondos se han centralizado en ASONEUMOCITO, tras haber obtenido su aval.

Ventajas de la iniciativa HAPredco

La verdadera riqueza de la Red se basa en que representa una organización de personas, desde los pacientes hasta los facultativos, incluyendo diferentes actores que exhiben diversas disciplinas de los sistemas de salud. La orientación de HAPredco tiene como valor intrínseco el trabajo común, gremial “en red”, en donde (6):

- Lo común en red suma más que las acciones individuales (i.e., sinergia).
- El trabajo en red aporta legitimidad.
- El trabajo en red permite crear nodos de acción.
- El trabajo en red aumenta la capacidad de negociaciones.
- El trabajo en red facilita la cooperación en donde las necesidades de unos encuentran soluciones de otros.
- El trabajo en red aporta creación colectiva.
- El trabajo en red aporta mayor información.
- El trabajo en red ofrece mayores oportunidades.
- El trabajo en red aporta mayor motivación.
- El trabajo en red permite compartir logros.

Instrumentos de la iniciativa HAPredco

Los instrumentos de interacción continua lo representarán: la identificación de problemas específicos relacionados con la HP en Latinoamérica como principal insumo para la generación de preguntas de investigación y líneas de trabajo común; el registro de información de pacientes, la realización de actividades académicas, científicas o interacción específicas y viabilizar iniciativas e investigaciones propuestas por los propios miembros de la HAPredco. Estos instrumentos y el resultado de ellos, se expondrán en foros diversos definidos por la HAPredco, los establecidos por ASONEUMOCITO u otro consensuado entre los diversos actores. Todos los actores que intervienen en estos instrumentos y sus resultados, pueden hacer uso racional de ellos, en el marco normativo de ASONEUMOCITO y de cada uno de los establecidos por

las sociedades integrantes, siempre con la autorización consensuada entre los líderes de cada centro.

Amenazas potenciales para la HAPredco

Todo trabajo en Red está expuesto a dos tipos de riesgo, uno relacionado con la producción y otro con la propia gestión. En el primero, existe posibilidad de tener más distracciones y pérdidas de tiempo, y que con ello disminuya el rendimiento comparado con acciones individuales. En el segundo, existe el riesgo de división en subgrupos y dificultades por criterios impositivos o maleficientes de una persona o de un grupo de personas. Pese a lo anterior, está demostrado que, a mayor cohesión y simbiosis de sus miembros, estos riesgos se disminuyen.

Modelo de Gobernanza y Gestión de la HAPredco: Modelo de “Núcleo” y “Nodos” Operativos

Nuestra propuesta ha definido que la Red cuente con un Núcleo o Centro Operativo, el cual estará encargado de centralizar, administrar y consolidar los aportes académicos y científicos de todos los miembros de la Red. Este núcleo o centro operativo será quien regule y administre todos los aportes académicos y científicos de todos los miembros de la Red, así como todos los instrumentos de interacción continua. Este núcleo difundirá, promoverá y gestionará las acciones de todos los Nodos o Centros Operativos Periféricos, los cuales estarán constituidos por cada centro participante independientemente del país o sociedad de origen. Esto permitirá que cada nodo o centro operativo periférico tenga la misma representatividad ante la Red, con la autonomía, voz y voto compartidos. De ésta forma, un país o sociedad podrá tener diversos y/o diferentes nodos o centros operativos periféricos, que estarán compartiendo una actividad u objetivo en común. Los miembros que constituyan éste núcleo o centro operativo tendrán vigencia limitada de acuerdo a la vigencia en el cargo, en la sociedad que representen. Una vez terminada la vigencia del cargo, estos miembros pasarán a ser consejeros de la Red, quienes además conservarán su voz y voto en el Núcleo o Centro Operativo, con lo que la operatividad se mantendrá de manera abierta.

Formas de participación en la HAPredco

Nuestra iniciativa define tres formas fundamentales de participar en las acciones desarrolladas a través de La Red: Investigadores Principales, Co-investigadores y Miembros Aforados.

Miembro Investigador Principal (MIP)

La primera forma de participación es en calidad de MIP. Se define como aquel miembro que propone una iniciativa gremial ante una pregunta o grupo de preguntas delimitadas como un proyecto propio. Esta idea o ideas deberán ser registradas en el Núcleo o Centro Operativo, y se “embargará” en carácter de propiedad del investigador o investigadores principales. Proponemos que el embargo perdure por 6 a 12 meses, momento en el cual deberá existir un entregable (documento) tangible como artículo, resumen a congresos, grant u otro producto no definido en este documento. El entregable deberá consensuarse al inicio de la propuesta. Ante la aprobación de desarrollar la idea con datos comunes de la Red, el MIP deberá recibir los datos suficientes, pero de manera restringida para responder la pregunta de investigación. El MIP deberá aportar al menos tres informes breves del desarrollo del proyecto (al inicio, a los seis meses y al final) para difundirlos ante la Red. En caso de no aportar el entregable convenido en el tiempo definido, la idea o interrogante se desembargará y quedará de dominio público ante los miembros de la Red. Eventualmente, otro investigador principal podría desarrollarla bajo los mismos condicionantes. Para poder ser MIP se requiere tener al menos un paciente registrado en los instrumentos elaborados para tal fin y la validación del Núcleo o Centro Operativo.

Miembro Investigador Colaborador (MIC)

Es la segunda forma de participación, el MIC tendrá la oportunidad de participar activamente en la(s) iniciativas de un(os) MIP. Podrá ser MIP en caso de desembargo. Para ser MIC, solo se requiere de su experticia en un área específica del conocimiento que eventualmente esté relacionado a la hipertensión pulmonar y/o sirva a la red.

Miembro Aforado (MA)

La tercera forma de participación de la Red es en calidad de MA; se ha definido como el miembro del foro común de reuniones y acciones. Recibirá todas las informaciones perceptivas y las comunicaciones específicas de reuniones. Este aforado no aporta datos ni tampoco representa ser coautor de los entregables de la Red. A su vez, para poder ser considerado miembro aforado, solo requiere de su experticia en el área de la circulación pulmonar, hipertensión pulmonar o área afín, o que sirva en alguno de los requerimientos de la red. De las definiciones de MIP, MIC y MA, se desprende la necesidad de definir las coautorías principales y coautores principales. Sin embargo, todos los miembros debidamente inscritos en la Red gozarán de coautoría de los artículos y constarán bajo el epígrafe “En nombre de la HAPredco”.

Aspectos éticos e Información para la Base Central de Datos de HAPredco

La información que se deposite en la base de datos central de la HAPredco es propiedad de los pacientes, quienes deberán aportar su consentimiento escrito para que sea gestionada bajo el presente modelo de gobernanza. La iniciativa de la HAPredco deberá contar con el aval del Comité de Ética de cada institución participante. Cada institución deberá tener como mínimo un investigador principal, quien será el interlocutor para los aspectos logísticos. No hay límite en cuanto al número de participantes por cada institución. Cada investigador o miembro deberá firmar el documento de confidencialidad y confluencia o conflicto de intereses (7).

Para digitar la información, la HAPredco cuenta con un gestor de la información que se encarga de la digitación de las variables disponibles (actualmente, casi 500 variables independientes) pero se ha creado un formato de captura que permite que cada investigador la digite si es de su preferencia.

El criterio sine qua non (excepto para casos de pediatría) para que un caso sea incluido en el análisis de la HAPredco, es la disponibilidad de un cateterismo pulmonar y cardíaco derecho que cumpla con la definición de hipertensión pulmonar y su clasificación en grupos 1, 2, 3, 4 o 5.

Derechos y deberes de los miembros de la HAPredco

Iniciativas de investigación.

Todo miembro de la HAPredco puede proponer una iniciativa de investigación en el área temática de la HP en un escrito formal y acompañado por la solicitud correspondiente. El autor(es) (MIP vs MIC) de esa propuesta tendrá el derecho de contar con la información de bases de datos propias de la HPredco. El autor o autores serán los encargados de definir(se) como el grupo ejecutivo que encabezará el trabajo y por ende la autoría principal. En todos los trabajos a publicar deberá llevar al final de los autores principales el epígrafe de “En nombre de la HPredco”.

Coautorías y consecución de Fondos.

Para disponer del enunciado “En nombre de la HAPredco” que se refiere a la coautoría de la “Red”, se deberá validar mediante la escritura de un documento y publicarlo, tomando en consideración las condiciones, modelos de gestión y gobernanza de la HPredco. La Red podrá generar documentos maestros de difusión gremial, así como mediante el consenso de ella, podrá emitir estrategias de colaboración con entes financiadores potenciales (p.ej., industria farmacéutica, entes estatales u otras que defina la Red mediante consenso) o convenios con entidades internacionales académicas.

Propiedad intelectual y patrimonial.

La HAPredco propende porque las publicaciones en forma de resúmenes, congresos, artículos originales, y toda forma de material científico de difusión en reuniones gremiales (congresos, simposios) o académicas (universidades y similares) hagan constar a la red como entidad fuente original de información. La intelectualidad de las investigaciones propuestas y los productos obtenidos son propiedad de los autores, y se consensuará el orden desde los preliminares de las propuestas. Siempre se incluirá el epígrafe “en nombre de la Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar” sucediendo al último autor. Las políticas de copyright y responsabilidades relacionadas con el contenido del artículo son adoptadas de las propias de ASONEUMOCITO.

Declaraciones de Confluencia de Intereses y Compromiso de Confidencialidad

El pertenecer a la Red en cualquiera de sus tres formas definidas (MIP, MIC y aforado), se realizará a través de la firma de dos documentos: en el primero cada miembro declarará su interés de pertenencia a la Red, su justificación para pertenecer a ella y la confluencia de intereses que pueda sesgar su independencia conceptual o de gestión. En el segundo, se propone la firma de un acuerdo de confidencialidad en el cual las comunicaciones e informaciones solo podrán hacerse tras previo acuerdo consensuado del Núcleo Operativo como representante del total de los miembros de la Red.

Comité de arbitramento

La HAPredco no prevé conflictos entre sus miembros. En caso de discrepancias respecto del funcionamiento, producción y referenciamientos de coautores, entre otros, se establece que el núcleo operativo ejercerá como comité de arbitramento para resolverlas siempre en beneficio de los integrantes y la propia red. El arbitramento podrá ser ampliado dependiendo de las necesidades de asesoría jurídica, legal, médica, ética o de otro tipo, según pueda requerirse en el caso eventual.

Conclusiones

La Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar (HAPredco) fue creada bajo el concepto que su riqueza representa una organización de personas, con posibilidad de participación desde los pacientes hasta los facultativos de diversas disciplinas y especialidades del sistema de salud (8). La orientación de HAPredco concibe que el trabajo en red suma más que las acciones individuales, para la caracterización de los pacientes con HP en Colombia, así como la planificación de estrategias para resolver los problemas propios de su atención. Parte de los valores que justifican la iniciativa tienen que ver con que la red aporta legitimidad, permite crear nodos de acción, aumenta la capacidad de negociaciones, facilita la cooperación para que las necesidades de unos encuentren soluciones de otro; aporta creación colectiva, aporta mayor información, ofrece mayores oportunidades, aporta mayor motivación y, en definitiva, permite compartir logros. No podemos concluir sin hacer constar nuestra invitación a todas y todos quienes tengan intereses respecto de la HP para vincularse y aportar sus iniciativas a la HAPredco.

Referencias

1. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Update recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*. 2018 Aug; 272(2018).
2. Galié N, McLaughlin V, Rubin L, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1802148).
3. Ficapal-Cusí P. La organización en red del trabajo: una aproximación empírica para la empresa catalana. *uocpapers*. 2008 abril; 8(2008).
4. Gregoriotti V, Bortman G, Perrone S. Conformación de grupos de trabajo para estudio y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Inf Card*. 2012 Oct; 7(4): p. 149-162.
5. Muijs D, West M, Ainscow M. ¿Por qué trabajar en redes? Aspectos teóricos. *School Effectiveness and School Improvement*. 2010; 21(1).
6. González-Abad L, Rodríguez-Rodríguez A. El trabajo en red colaborativo: desafíos y posibilidades. *Cuader. trab.soc*. 2020; 33(1): p. 141-151.
7. McGoon M, Miller D. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012; 21(123): p. 8-18.
8. Paredes D. Trabajo en red, salud mental y calidad de vida para las personas con discapacidad intelectual y del desarrollo. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*. 2014; 5(1): p. 371-376.
9. Barberá J, Román A, Gómez-Sánchez M, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Arch Bronconeumol*. 2018 febrero; 54(4): p. 205-215.