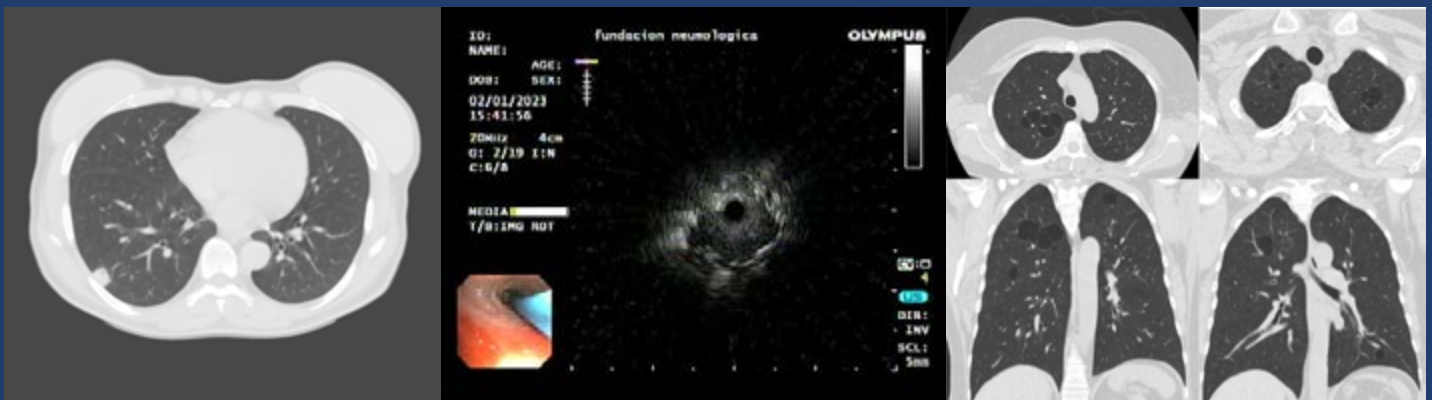


Revista Colombiana de Neumología

Volumen 35 Número 1. AÑO 2023



REVISIONES DE TEMA

No todo lo que sibila es asma: revisión de tema

Simpatectomía torácica para hiperhidrosis focal: una revisión de alcance

Estrategias de reperfusión en el tratamiento de la embolia pulmonar aguda: una revisión narrativa de la literatura

Efectos nocivos del cigarrillo electrónico para la salud humana

REPORTES DE CASO

Enfermedad pulmonar Intersticial difusa secundario a neumonitis por hipersensibilidad de patrón mixto: Reporte de caso y revisión de literatura.

Criptococosis pulmonar resistente a anfotericina B aislada en paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana: reporte de caso

IMAGEN ENDOSCÓPICA

Abordaje de lesiones pulmonares periféricas para el diagnóstico de cáncer pulmonar.

CASO RADIOLÓGICO

Quistes pulmonares no subpleurales: un reto diagnóstico.



Revista Colombiana de
Neumología

VOLUMEN 35 N.º 1 AÑO 2023

Carrera 7 Bis No. 123 - 52 Oficina 202, Teléfonos: 601 322 23 35 Cel. 316 693 42 60
Sitio web: www.asoneumocito.org / E-mail: revistaneumocitorax@asoneumocito.org
Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2021 - 2023

PRESIDENTE

Dra. Ledys del Carmen Blanquicett Barrios

VICEPRESIDENTE

Dr. Robin Alonso Rada Escobar

FISCAL PRINCIPAL

Dr. Jorge Luis Quintero Barrios

TESORERO PRINCIPAL

Dr. Héctor Enrique Paul González

SECRETARIA EJECUTIVA

Dra. Alejandra Cañas Arboleda

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO CENTRAL

Dr. Jorge Alberto Ordoñez Cardales

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO COSTA NORTE

Dra. Lucila Teresa Flórez de Arco

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO OCCIDENTAL NORTE

Dra. Claudia Patricia Díaz Bossa

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO OCCIDENTAL SUR

Socorro Isabel Palacios Ortega

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO EJE CAFETERO

Angela María Giraldo Montoya

VOCAL PRESIDENTE CAPITULO ORIENTAL

Mauricio Ariel Orozco Levi

PRESIDENTE XX CONGRESO COLOMBIANO DE

NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Eidelman Antonio González Mejía

GRUPO EDITOR REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA 2023

EDITOR EN JEFE

Dr. Horacio Giraldo Estrada - Médico Internista y Neumólogo

COMITÉ EDITORIAL

Dr Pablo Ramón Gil Torres - Médico internista.
Pontificia Universidad Javeriana

Dr Héctor Ortega - Médico internista. Clínica CardioVid

Dra Claudia Patricia Díaz Bossa - Médica internista.
Neumomed

Dra Barbarita María Mantilla - Médico especialista en
Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana

Dr Carmelo Dueñas - Médico cirujano.

Universidad de Cartagena

Dra María Angélica Bazurto - Médica cirujana. Fundación
Neumológica Colombiana

Dr Fabio Bolívar - Neumólogo.

Centro Médico Carlos Ardila Lülle

Dr Alejandro Londoño Villegas - Médico internista.

Clínica CardioVid

Dr Rubén Darío Contreras - Médico internista y neumólogo.

Clínica Reina Sofía

COMITÉ ASESOR

Dra. Mary Bermúdez Gómez - Médica Cirujana y neumóloga.
Hospital San Ignacio

Dr. Robin Alonso Rada Escobar - Internista neumólogo.
Hospital Militar

Dr. Guillermo Ortiz Ruiz - Internista neumólogo.
Hospital Santa Clara

Dr. Darío Londoño Trujillo - Internista neumólogo.
Fundación Santa fé de Bogotá

Dr. Gustavo Adolfo Hincapié - Internista neumólogo.
Hospital Militar

Dr. Carlos Andrés Celis Preciado - Internista neumólogo.
Hospital San Ignacio

Dr. Andrés Santiago Caballero Arteaga - Internista neumólogo.
Clínica Reina Sofía

Dr. Carlos Arturo Torres Duque - Neumólogo.
Fundación Neumológica Colombiana

Dr. José Gabriel Bustillo - Neumólogo. Clínica Juan N Corpas

Dra. Liliana Fernandez - Medicina Interna - Neumología.
Fundación Valle del Lili

EDITORES DE SECCIÓN

Dr. Diego Severiche - Internista neumólogo.

Dr. Gonzalo Prada Martínez - Internista neumólogo.
Clínica del Country

Dr. Stella Isabel Martínez - Cirujana de Tórax. Clínica Reina Sofía

Dr. Nelson Páez Espinel - Neumólogo.
Fundación Neumológica Colombiana

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.

Revista Colombiana de
Neumología

VOLUMEN 35 N.º 1 AÑO 2023

CONTENIDO

EDITORIAL

Continuamos avanzando.....7
Horacio Giraldo Estrada

Declaración sobre los dispositivos electrónicos de liberación de nicotina SEAN (Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina), similares e imitadores.....9
Comité contra el tabaco, SEAN, similares y medio ambiente

REVISIONES DE TEMA

No todo lo que sibila es asma: revisión de tema11
Luis Antonio Díaz Ariza, Clara Sofía Castiblanco Arroyave, Ricardo Jesús Valiente Meléndez, Sara Camila Castiblanco Arroyave, Estefanie Osorio-Llanes, Evelyn Mendoza-Torres

Simpatectomía torácica para hiperhidrosis focal: una revisión de alcance.....22
Tomas Escobar Gil, Antonia Bustamante Omaña, Sara Saldarriaga Santamaría, Alejandro Echavarría Cross, Manuela Restrepo Botero, Ricardo Bravo González, Yessica María Giraldo Castrillón

Estrategias de reperfusión en el tratamiento de la embolia pulmonar aguda: una revisión narrativa de la literatura34
Alvaro Zarama-Valenzuela, Carlos Andrés Celis-Preciado, Claudio Villaquirán-Torres

Efectos nocivos del cigarrillo electrónico para la salud humana. Una revisión.....46
Mariana Usuga David

REPORTES DE CASOS

Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundario a neumonitis por hipersensibilidad de patrón mixto: Reporte de caso y revisión de literatura67
Juan Santiago Serna-Trejos, Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano, Mario Alejandro Bautista-Vargas, Jorge Fernando Miño-Bernal

Criptococosis pulmonar resistente a anfotericina B aislada en paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana: reporte de caso.....75
Sophie Romero Rodríguez, Camila Ramírez Bohórquez, Josué Tovar Tirado, Oscar Andrés Briceño Ricaurte, Hugo Alberto Páez Ardila

IMAGEN ENDOSCÓPICA

Abordaje de lesiones pulmonares periféricas para el diagnóstico de cáncer pulmonar82
Miguel Suárez Cuartas, Nelson Páez Espinel, Jacqueline Mugnier Quijano

Revista Colombiana de

Neumología

Volumen 35 Número 1. de 2023.

CASO RADIOLÓGICO

Quistes pulmonares no subpleurales: un reto diagnóstico.....87
Horacio Giraldo Estrada

Interrogantes y dilemas éticos de la relación entre profesionales de la salud y la industria farmacéutica94
Álvaro Orlando Sarmiento Castro

TERTULIA MÉDICA

La infodemia: Fenómeno social creciente asociado con la pandemia del COVID-19103
Pablo Salomón Montes Arcon

Revista Colombiana de
Neumología

VOLUMEN 35 N.º 1 AÑO 2023

CONTENTS

EDITORIAL

- Moving forward**7
Horacio Giraldo Estrada
- Statement on electronic nicotine delivery systems, look-alikes and imitators**.....9
Comité contra el tabaco, SEAN, similares y medio ambiente

REVIEW ARTICLES

- Not everything that wheezes is asthma: A Review.**11
Luis Antonio Díaz Ariza, Clara Sofía Castiblanco Arroyave, Ricardo Jesús Valiente Meléndez, Sara Camila Castiblanco Arroyave, Estefanie Osorio-Llanes, Evelyn Mendoza-Torres
- Thoracic sympathectomy for focal primary hyperhidrosis: a scoping review**.....22
Tomas Escobar Gil, Antonia Bustamante Omaña, Sara Saldarriaga Santamaría, Alejandro Echavarría Cross, Manuela Restrepo Botero, Ricardo Bravo González, Yessica María Giraldo Castrillón
- Reperfusion strategies in acute pulmonary embolism: A narrative review**.....34
Alvaro Zarama-Valenzuela, Carlos Andrés Celis-Preciado, Claudio Villaquirán-Torres
- Harmful effects of electronic cigarette on human health. A review**.....46
Mariana Usuga David

CASE REPORT

- Diffuse interstitial lung disease secondary to mixed pattern hypersensitivity pneumonitis: Case report and literature review**.....67
Juan Santiago Serna-Trejos, Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano, Mario Alejandro Bautista- Vargas, Jorge Fernando Miño- Bernal
- Amphotericin B-resistant pulmonary cryptococcosis isolated in a patient with human immunodeficiency virus infection: case report**.....75
Sophie Romero Rodríguez, Camila Ramírez Bohórquez, Josue Tovar Tirado, Oscar Andres Briceño Ricaurte, Hugo Alberto Páez Ardila

ENDOSCOPIC IMAGING

- Approach to peripheral lung lesions for the diagnosis of lung cancer.**82
Miguel Suárez Cuartas, Nelson Páez Espinel, Jacqueline Mugnier Quijano

Revista Colombiana de
Neumología

Volumen 35 Número 1. de 2023.

RADIOLOGICAL CASE

Non-subpleural lung cysts: a diagnostic challenge.....87
Horacio Giraldo Estrada

Questions and ethical dilemmas of the relationship between health professionals and the pharmaceutical industry94
Álvaro Orlando Sarmiento Castro

MEDICAL TALK

Infodemic: Growing social phenomenon associated with the COVID-19 pandemic103
Pablo Salomón Montes Arcon

Continuamos avanzando

Moving forward



Los retos que nos hemos impuesto de hacer más visible y difundir en forma más efectiva la Revista están empezando a dar resultados y esperamos sigan creciendo en forma progresiva. Estamos publicitando semanalmente los artículos que hemos publicado a todos los miembros de la Asociación y a otras sociedades científicas, lo cual nos ha permitido incrementar en forma notoria el número de visitas y descargas de artículos de nuestra Revista. Otro aspecto que ha aumentado es el número de citas que se hacen de nuestros artículos, permitiendo elevar los índices de citación, pasando en los últimos cinco años de 366 a 548 citaciones, lo cual ha incrementado el índice h de 8 a 9 y el índice i10 de 5 a 8.

También inició el trabajo de digitalizar y publicar en el *Open Journal System* los números anteriores a 2011 y, como se puede observar el sitio web de la Revista, ya se encuentran completos los artículos de los volúmenes 21 y 22 correspondientes a los años 2009 y 2010. Seguiremos trabajando este año para lograr continuar esta tarea que, aunque es lenta por todos los procesos que se deben realizar, hemos podido cumplir con el cronograma trazado. Esperamos para fin de año tener publicados los números hasta el 2005 y continuaremos hasta que todos los números que hemos publicado en nuestra Revista estén disponibles y podamos consultar esas interesantes contribuciones.

Con el próximo número iniciaremos la publicación de material promocional por parte de la industria farmacéutica que se había suspendido en años anteriores, al convertirnos en una publicación virtual. Los avances y facilidades en la tecnología nos permitirán reanudar esta práctica que nos hace estar más cerca e informados de las novedades de la industria. En la versión completa de la Revista se encontrará la página promocional de los laboratorios patrocinadores. Invitamos a nuestros lectores a ingresar a partir del próximo número por el enlace del logo de cada laboratorio.

Dada la importancia y actualidad del tema, en este número se publica la posición oficial de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax sobre los vapeadores y demás dispositivos de liberación de nicotina inhalada, dejando claro que la Asociación está comprometida

con una respiración sana y espacios libres de tóxicos, incentivando a la población a evitar el uso de cualquiera de estos dispositivos, pues a la luz de los conocimientos actuales no hay evidencia de su seguridad, por el contrario, cada vez se publican más estudios que demuestran los daños producidos por los vapeadores, tanto en forma aguda como a largo plazo.

Celebramos la participación de nuestros colegas cirujanos de tórax con la revisión de un tema de interés general: el manejo de la hiperhidrosis a través de la simpatectomía torácica, manuscrito en el cual se menciona la fisiopatología y los diferentes tratamientos que se han aplicado a través de la historia, tratando de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Se publica también una revisión de las técnicas de reperfusión ante un embolismo pulmonar agudo que lo requiera, analizando beneficios y riesgos de las diferentes técnicas utilizadas actualmente.

En la sección Imagen Endoscópica se ilustra el enfoque diagnóstico de lesiones pulmonares periféricas a través de la broncoscopia con EBUS y su elevado rendimiento diagnóstico.

En cuanto al Caso Radiológico se propone una revisión diagnóstica de las lesiones quísticas pulmonares no subpleurales, que generalmente representan un reto diagnóstico.

En Temas de Ética se trata un aspecto muy importante: la relación de la industria farmacéutica con las asociaciones médicas y los médicos en forma individual, comentado en forma crítica desde el punto de vista ético. El texto da luces respecto a lo que debe representar esta relación y plantea preguntas interesantes sobre la financiación de la educación médica continuada.

En la sección de Tertulia Médica se maneja un tema que nos invadió en la pandemia y continúa siendo un problema: la infodemia, el manejo libre y no controlado de la información cierta o falsa, bien o mal intencionada, que a través de las redes sociales ha logrado cambios en la actitud de las personas frente a situaciones como el COVID-19 y la vacunación masiva.

En los próximos días se publicará el suplemento Vol. 35 No. 1 con los pósteres presentados en el Congreso de Neumología y Cirugía de Tórax pasado.

Invitamos a todos los neumólogos no sólo a visitar la Revista y descargar los artículos, sino también a enviarnos sus publicaciones ya sea para las secciones científicas o para la sección de Tertulia Médica.

Horacio Giraldo Estrada

Médico Internista y Neumólogo
Editor Revista Colombiana de Neumología

Declaración sobre los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN), similares e imitadores

Statement on electronic nicotine delivery systems, look-alikes and imitators



Colombia está mostrando los resultados de la falta de regulación, fácil acceso y ausencia de campañas promocionales de los cigarrillos electrónicos, a tal punto que en Bogotá el 37.8 % de los universitarios ha probado algún tipo de dispositivo, demostrando que puede ser la puerta de entrada al consumo y aumenta el consumo de tabaco a nivel poblacional (1).

Nuestro país hace parte del Convenio Marco para el Control del Tabaco de la OMS (2), que está reglamentado con la Ley 1335 de 2009 y continúa vigente. Manifestamos nuestra preocupación por la cercanía de la industria tabacalera a los profesionales de la salud, la cual estimula el tema del abordaje al consumo de tabaco y temas como reducción del daño, promoviendo de alguna manera los productos de tabaco calentado o similares, lo cual va en contra de lo reglamentado por la Ley 1335 de 2009, norma que prohíbe todas formas de promoción de productos de tabaco y sus derivados en sus artículos 16 y 17 (3). Es de anotar que se desconoce la seguridad de estos dispositivos a largo plazo, por la ausencia de estudios de seguimiento.

No hay certeza en la seguridad de estos dispositivos, pero conocemos que estos líquidos contienen múltiples sustancias tóxicas que en modelos animales y en algunos reportes de casos han evidenciado que aumentan la probabilidad de presentar enfermedad coronaria y cerebrovascular, crisis asmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón y en otros órganos, aumento de infecciones respiratorias tanto virales como bacterianas y traumas por estallido de las baterías (4).

En cuanto a su uso para dejar de fumar, una revisión sistemática de la literatura publicada en el 2022, que contempló experimentos clínicos controlados, apoya el uso de los dispositivos electrónicos. En dicha revisión se tomaron sólo 7 estudios de 78, y no se tuvieron en cuenta los efectos adversos graves como lesiones pulmonares y bronquiales producidas por los cigarrillos electrónicos, ni las limitaciones por imprecisión en los datos (5); tampoco hay control en las tasas de adherencia a la terapia de reemplazo a nicotina y solo un estudio superó el seguimiento de 12 meses. En estos estudios incluidos existe la posibilidad de conflictos de intereses (6) y hay literatura que apoya que no hay abandono total y los consumidores tienen alto riesgo de recaídas (7).

Las asociaciones de profesionales científicos como la nuestra (con reconocimientos por la OMS sobre las recomendaciones sobre estos dispositivos en el 2019), está comprometida con una respiración sana y espacio libres de tóxicos, por lo cual incentivamos evitar el uso de cualquiera de estos dispositivos que faciliten la inhalación de sustancias extrañas (humo, vapores o aerosoles) y cuya seguridad no ha sido comprobada; además concluimos que:

1. Requerimos regulación de todos los dispositivos y que esta sea igual a la de los cigarrillos convencionales (según el Convenio Marco), evitando la normalización del comportamiento de fumar o que se vuelvan la puerta de entrada al consumo de tabaco.
2. No es prudente, ni responsable que se asuma por el personal de salud un enfoque de reducción del daño, solo con estudios a corto plazo y que ayuden a promover las ventas de estos dispositivos.
3. No hay suficientes pruebas científicas, ni de adecuada calidad que sustenten que cualquiera de estos dispositivos ayude a dejar de fumar.
4. Prevenimos a la población general para que evite el uso de cualquiera de estos dispositivos que facilitan la inhalación de sustancias extrañas.

Comité contra el tabaco, SEAN, similares y medio ambiente

German Díaz Santos (coordinador)

Ledys Del Carmen Blanquicett Barrios

Robin Alonso Rada Escobar

Ana Milena Callejas

Manuel Conrado Pacheco

Dario Londoño Trujillo

Felipe Campo Campo

Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax (ASONEUMOCITO)

Referencias

1. Perdomo G, García MC, Borrero E, Osses SL, Luchau M, Botero C, et al. Informe final del proyecto “Prevalencia y factores psicosociales asociados al consumo de sistemas electrónicos de

administración de nicotina (SEAN) en población universitaria de Bogotá” Presentado al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación. Bogotá D.C; 2022.

2. Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003. ISBN: 9789243591018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42813>
3. Colombia. Congreso de la República. Ley 1335 de 2009. Disposiciones por medio de las cuales se previenen daños a la salud de los menores de edad, la población no fumadora y se estipulan políticas públicas para la prevención del consumo del tabaco y el abandono de la dependencia del tabaco del fumador y sus derivados en la población colombiana. Diario Oficial. 21 de julio de 2009;(47.417)
4. Farber HJ, Conrado Pacheco Gallego M, Galiatsatos P, Folan P, Lamphere T, Pakhale S. Harms of Electronic Cigarettes: What the Healthcare Provider Needs to Know. *Annals ATS*. 2021 Abr; 18(4):567–72. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1113CME
5. Cao DJ, Aldy K, Hsu S, McGetrick M, Verbeck G, De Silva I, et al. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol*. 2020;16(3):295–310. doi: 10.1007/s13181-020-00772-w
6. Smith MJ, Katikireddi SV, Hilton S, Skivington K. Development processes for e-cigarette public health recommendations lacked transparency in managing conflicts of interest. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2022;152:80–8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.09.006
7. Braznell S, Van Den Akker A, Metcalfe C, Taylor GMJ, Hartmann-Boyce J. Critical appraisal of interventional clinical trials assessing heated tobacco products: a systematic review. *Tob Control*. 2022;tobaccocontrol-2022-057522. doi: 10.1136/tc-2022-057522

No todo lo que sibila es asma: revisión de tema

Not everything that wheezes is asthma: A Review

Luis Antonio Díaz Ariza MD¹, Clara Sofía Castiblanco Arroyave MD², Ricardo Jesús Valiente Meléndez MD¹, Sara Camila Castiblanco Arroyave MD¹, Estefanie Osorio-Llanes³, Evelyn Mendoza-Torres⁴.

Resumen

Las sibilancias se definen como sonidos pulmonares adventicios, continuos y de tono alto. Predominantemente las sibilancias son de naturaleza espiratoria, pero también pueden ser inspiratorias o bifásicas. Su etiología es secundaria a la obstrucción de flujo en la vía aérea superior extratorácica, vía aérea superior intratorácica o vía aérea inferior. Se cree que las sibilancias se deben a las vibraciones de las paredes de las vías respiratorias ocluidas, inducidas por una velocidad reducida del flujo de aire. Cuando se perciben sibilancias sin inducir exhalación forzada es necesario estudiar la causa, realizando una historia clínica dirigida a las diversas etiologías y un examen físico que incluya la exploración torácica completa: inspección, palpación, percusión y auscultación. Ayudas diagnósticas como la radiografía de tórax, la espirometría pre y posbroncodilatador, la tomografía computarizada de tórax y la broncoscopia pueden ser necesarias. El objetivo de este artículo es demostrar que las sibilancias representan un hallazgo semiológico retador para el clínico, que obliga no solo a pensar en asma o en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como posible causa.

Palabras claves: Sibilancias; asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; espirometría.

Abstract

Wheezing is defined as adventitious, continuous and high-tone lung sounds. Predominantly the wheezing is of an expiratory nature, but it can also be inspiratory or biphasic. Its etiology is secondary to flow obstruction in the extrathoracic and intrathoracic upper airway, or lower airway. It is believed that wheezing is due to vibrations of the walls of the occluded airways, induced by a reduced speed of air flow. When wheezing is perceived without inducing forced exhalation, it is necessary

¹ Residente de Medicina Interna, Universidad Libre seccional Barranquilla, Atlántico, Colombia.

² Médica general, Universidad de Manizales, Caldas, Colombia.

³ Microbióloga, Coordinadora Asistencial, Allied Research Society Colombia, Barranquilla, Atlántico, Colombia.

⁴ Docente Investigadora, Investigadora Asociada, MSc, PhD. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla, Atlántico, Colombia.

Autor de correspondencia:

Luis Antonio Díaz Ariza

Correo electrónico:

luis-diazariza@unilibre.edu.co

Recibido: 5/06/2022

Aceptado: 27/03/2023

to study the cause, perform a medical history directed at the various etiologies and a physical health check that includes complete chest examination: Inspection, palpation, percussion, and auscultation. As diagnostic aids like chest x-ray, pre- and post-bronchodilator spirometry, computed tomography of the chest and bronchoscopy may be necessary. The objective of this article is demonstrate that wheezing represents a challenging clinical finding for the medical doctor and suggests that it is important to consider other causes in addition to Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Keywords: Wheezing; Asthma; Chronic Obstructive, Pulmonary Disease; Spirometry.

Introducción

Al consultar distinta literatura sobre asma, hay coincidencia con respecto a que es una enfermedad subdiagnosticada. Según el estudio PREPOCOL, en Colombia este subdiagnóstico es mayor del 60 % (1). La guía referente GINA define el asma como una enfermedad heterogénea, que implica inflamación crónica de las vías respiratorias y ocasiona un historial de síntomas respiratorios variables en tiempo e intensidad, como opresión torácica, sibilancias, tos y disnea, asociadas a limitación del flujo de aire espirado (2). Sin embargo, no es la única definición que existe y ni las sibilancias ni el resto de síntomas son específicos, por lo que además de un subregistro, existe sobrediagnóstico (3). El objetivo de este artículo es describir que las sibilancias representan un hallazgo clínico retador para el médico y que obliga a no solo pensar en el diagnóstico de asma ni al diferencial más cercano, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Material y Métodos

Se realizó una revisión narrativa sobre las sibilancias y enfermedades afines. La búsqueda se realizó hasta agosto de 2022 en las bases de datos UpToDate, PubMed y Google Académico, además de literatura proveniente de textos guía electrónicos a través de búsquedas en *Clinical Key* y *Access Medicine*. Se revisaron archivos de la Revista Colombiana de Neumología relacionados al tema. Para ello, se utilizaron las palabras clave: Sibilancias, ruidos respiratorios,

asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, espirometría y pruebas de función pulmonar, teniendo en cuenta los términos DeCS para el idioma español y MeSH para el inglés. Se indican las citas de los autores utilizados en la sección final de Referencias.

Resultados

Recuento semiológico

A pesar del creciente diagnóstico basado cada vez más en tecnologías y nuevos dispositivos, la premisa de que una buena historia clínica y examen físico establece el 88 % de los diagnósticos, probablemente siga siendo válida en la actualidad (4). La exploración física torácica incluye la inspección, percusión, palpación y la auscultación (5).

La auscultación torácica se ha considerado a lo largo de la historia como parte fundamental del examen físico, incluso desde épocas antes de Cristo. No obstante, se necesitó la invención en 1816 de nada más y nada menos que el estetoscopio por parte del médico francés René Laënnec, lo que le dio mayor confort y pulcritud a la práctica clínica (6). El estetoscopio (también llamado indistintamente como fonendoscopio) suele estar compuesto por un cabezal con dos estructuras en caras diferentes: el diafragma y la campana. Se utiliza el diafragma para escuchar mejor fundamentalmente ruidos agudos (los cuales se describen más adelante, incluyendo las sibilancias), mientras que la campana es capaz de brindar mejor sonoridad a los ruidos graves. El diafragma se debe afirmar sobre la piel, entre tanto, la campana se debe colocar sin presionar la estructura sobre el paciente, de lo contrario puede actuar entonces como diafragma. Nunca se debe escuchar a través de la ropa del paciente (7).

Ruidos agregados

La terminología de los sonidos respiratorios se ha estandarizado y simplificado para mejorar la comprensión y la comunicación. Aunque la Sociedad Torácica Estadounidense (*American Thoracic Society - ATS*) y la Décima Conferencia Internacional sobre Sonidos Pulmonares han propuesto una nomenclatura estandarizada, a menudo los clínicos se desvían de la

terminología recomendada (8). Se pueden encontrar otros términos no estandarizados (p. ej., ruidos respiratorios vesiculares, ruidos respiratorios ásperos, estertores, crepitaciones/crépitos, ronquidos sibilantes y sonoros, y sibilancias agudas y graves) en función del

uso histórico, homologías con los términos utilizados en idiomas que no sean inglés (7) o por uso común (costumbre). La propuesta es que se debe alentar al cumplimiento de la clasificación estándar (8) (Tabla 1).

Tabla 1. Ruidos agregados (o adventicios)

Término recomendado	Término antiguo/ no estandarizado	Mecanismo	Causas
Crepitante	Estertor	Aumento de secreción en vías respiratorias	Infecciones del tracto respiratorio, bronquitis, edema de pulmón, atelectasias, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva
	Crepitante		
Sibilancias	Estertor sibilante	Flujo de aire rápido a través de las vías respiratorias obstruidas	Asma, edema pulmonar, bronquitis e insuficiencia cardíaca congestiva
	Estertor musical		
	Estertor sonoro		
	Sibilancia grave		
Roncus	-	Obstrucción transitoria de vías respiratorias	Bronquitis, infecciones respiratorias
Frote/roce pleural	-	Inflamación pleural	Neumonía, infarto pulmonar

Adaptado de Swartz MH. Tórax (8)

Los ruidos agregados o adventicios pueden ser de origen pulmonar o de origen pleural, este último hace referencia a la presencia del roce pleural. Estos se pueden subclasificar en continuos y discontinuos; el primero se refiere a la presencia de sibilancias y roncus los cuales aparecen en espiración, ya que en esta fase de la respiración el diámetro bronquial es más estrecho, ocasionando vibraciones en las paredes bronquiales al separarse para dar paso al aire.

Los roncus son ruidos de tono bajo y las sibilancias, ruidos de tono alto (5). En alguna literatura subdividen los ruidos respiratorios de acuerdo con el tono (frecuencia) en tres categorías: tono bajo (<100 Hz), moderado (200-600 Hz) y alto (600-1.200 Hz). Teniendo en cuenta que el oído humano tiene la capacidad de escuchar tonos de entre 20 a 20.000 Hz (9,10).

Sibilancias

Definición

El Comité de Nomenclatura Pulmonar de la Sociedad Torácica Estadounidense (ATS) ha definido las

sibilancias como sonidos pulmonares adventicios, continuos y de tono alto (frecuencia dominante > 400 Hz) (11)(12). Los sonidos continuos duran más de 250 mseg (aunque no necesariamente se extiende ese tiempo y en promedio pueden ser mayores de 80-100 mseg) (12). Las sibilancias suelen ser más fuertes que los sonidos respiratorios subyacentes; a menudo, son audibles hasta con la boca abierta del paciente (y él mismo puede percibirlos) o mediante la auscultación sobre la tráquea y, en ocasiones, hasta a cierta distancia, sin necesidad de auscultación (13).

Como se describió previamente, la mayoría de las veces las sibilancias son de naturaleza espiratoria, pero también pueden ser inspiratorias o bifásicas. La obstrucción grave de las vías respiratorias inferiores intratorácicas o la obstrucción de las vías respiratorias superiores se puede asociar con sibilancias inspiratorias (8).

Etiologías

Si bien el asma es una de las enfermedades que más comúnmente causa sibilancias (junto con la EPOC), existen muchas etiologías que pueden producir

obstrucción del flujo de aire y, por lo tanto, sibilancias espiratorias y/o inspiratorias (6). Las causas de las sibilancias generalmente se clasifican según la

ubicación de la obstrucción (14) (Tabla 2). Asimismo, las sibilancias pueden encontrarse en pacientes sanos (exhalación forzada) (6).

Tabla 2. Causas de sibilancias de acuerdo con sitio anatómico

Obstrucción de la vía aérea superior extratorácica	Obstrucción de la vía aérea superior intratorácica	Obstrucción de la vía aérea inferior
Síndrome de goteo posnasal	Estenosis traqueal	Asma
Movimiento paroxístico de las cuerdas vocales	Aspiración de cuerpo extraño	EPOC
Hipertrofia amigdalina	Tumores benignos de las vías respiratorias	Edema pulmonar
Supraglotitis	Neoplasias malignas	Aspiración
Edema laríngeo	Bocio intratorácico	Embolia pulmonar
Laringoestenosis	Traqueobroncomegalia	Bronquiolitis del adulto
Granuloma postextubación	Traqueomalacia adquirida	Fibrosis quística
Absceso retrofaríngeo	Traqueobronquitis herpética	Síndrome carcinoide
Tumores benignos de las vías respiratorias	Arco aórtico del lado derecho	Bronquiectasias
Anafilaxia	-	Carcinomatosis linfangítica
Malignidad	-	Infecciones parasitarias
Obesidad	-	-
<i>Klebsiella</i> (rinoescleroma)	-	-
Tejido blando supraglótico móvil	-	-
Policondritis recidivante	-	-
Laringocele	-	-
Movimiento aritenoides anormal	-	-
Hematoma de cuerda vocal	-	-
Parálisis bilateral de cuerdas vocales	-	-
Artritis cricoaritenoides	-	-
Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)	-	-

Adaptado de Irwin RS (14)

Epidemiología

Las sibilancias representan un hallazgo más prevalente en población pediátrica que adulta. La prevalencia global es menor en el rango de edad adolescente, aproximadamente un 12 %. En adultos, la prevalencia es similar. En encuestas europeas y australianas se informan tasas de prevalencia más altas, hasta de un 17 % (15).

Fisiopatología

El requisito previo fundamental para la producción de sibilancias es la limitación del flujo de aire (16). En casos extremos de obstrucción grave de las vías respiratorias (si hay muy poco o ningún flujo de aire) no se escucharán sibilancias (17). Forgacs (1914-1992) propuso en 1967 que las sibilancias son generadas por las oscilaciones de las paredes bronquiales iniciadas

por el flujo de aire y el tono de las sibilancias dependía de las propiedades mecánicas de dichas paredes (masa y la elasticidad) pero no de la longitud o el tamaño de las vías respiratorias (9).

Posteriormente Gavriely et al en el año 1984 utilizaron la teoría del aleteo dinámico de fluidos en un modelo matemático experimental para explicar los mecanismos de las sibilancias. Según esta hipótesis, las sibilancias se producen por el aleteo de las paredes de las vías respiratorias y el líquido al mismo tiempo. El aleteo comienza cuando la velocidad del flujo de aire alcanza un valor crítico, llamado velocidad de aleteo. La magnitud de la velocidad de aleteo depende de las características mecánicas y físicas de la estructura y del aire. Las primeras cinco a siete generaciones de vías respiratorias son el lugar más probable para la producción de sibilancias. El mecanismo del aleteo puede explicarse por el principio de Bernoulli. Este principio establece que cuando el aire fluye a través de un tubo de bajo calibre a alta velocidad, provoca una caída en la presión dentro de las vías respiratorias. La baja presión dentro de las vías provoca colapso de estas. A medida que empeora el colapso, aumenta la obstrucción y empieza a recuperarse la presión intra aérea a tal punto que, a continuación, el nuevo aumento de dicha presión del aire dentro de las vías respiratorias tiende a disminuir la obstrucción al empujar la pared de las vías respiratorias hacia el exterior, iniciando de nuevo el ciclo (9). Hasta la fecha, se concluye que no existe relación entre la intensidad o el tono de las sibilancias y la función pulmonar (8).

Graznidos

Los graznidos (*squawk*) son sonidos adventicios que se pueden escuchar durante la fase inspiratoria. También se denominan sibilancias cortas, ya que las características del sonido son similares a las de una sibilancia de tono bajo, pero con duración más corta (18) descrita como menor de 200 ms de duración (9). El tono varía entre 200 y 300 Hz (6). Los graznidos se encuentran en la fibrosis pulmonar de diversas causas, particularmente en la neumonitis

por hipersensibilidad. Otras causas posibles pueden ser la neumonía y la bronquiolitis obliterante; suelen ocurrir en la inspiración tardía y estar precedidos por crepitantes inspiratorios tardíos. El mecanismo exacto no se conoce, pero según Forgacs, son producidos por las oscilaciones de las vías aéreas periféricas en las zonas pulmonares hipoventiladas, cuando sus paredes permanecen en contacto por un período de tiempo más largo y se abren en la inspiración tardía. Se debe sospechar neumonía en pacientes con graznidos si no hay evidencia de enfermedad pulmonar restrictiva. En casos de neumonitis por hipersensibilidad (también llamada alveolitis alérgica extrínseca) son de menor duración y mayor frecuencia que los que ocurren en otros pacientes, ya que la alta frecuencia ocurre en la vibración de las vías respiratorias pequeñas (9).

Evaluación Diagnóstica

Cuando se perciben sibilancias en un paciente sin inducir exhalación forzada, se requiere estudiar la causa. Como se mencionó en el apartado de las causas que pueden producir sibilancias, son el asma y la EPOC los primeros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta (6), sin embargo, la historia clínica y el examen físico debe dirigirse hacia las diversas etiologías enumeradas anteriormente (Tabla 2).

Asma

Durante una consulta de atención primaria (AP), si se está enfrente de un paciente con cuadro clínico sugerente de asma (disnea, tos, sibilancias, sensación de opresión en el tórax, etc.) sin previo diagnóstico, se propone seguir el algoritmo que se presenta en la Figura 1.

Primero se debe hacer una anamnesis metódica que contenga preguntas insignias (Tabla 3) y una exploración física completa. Se debe prestar especial atención a cómo se desencadenan los síntomas, si hay datos de rinitis alérgica, dermatitis y si existen antecedentes familiares de asma o atopia; todo lo anterior aumenta la posibilidad diagnóstica de asma. Si

se realiza la evaluación anterior adecuadamente, el paso siguiente es la escogencia de las pruebas diagnósticas (19).

Pruebas de función pulmonar

El primer estudio a realizar en el paciente en quien se sospecha asma es una espirometría con prueba broncodilatadora (PBD), a pesar de que un resultado espirométrico normal no excluye su diagnóstico (19,20). Para la broncodilatación durante el procedimiento se recomienda el uso de agonistas β_2 -adrenérgicos

(salbutamol) o en su defecto un antimuscarínico (bromuro de ipratropio) (21). En adultos sanos se determina una prueba broncodilatadora positiva si se mide un aumento en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ($VEF_1 \geq 12\%$ y/o ≥ 200 ml respecto al valor basal (19). Generalmente el patrón espirométrico inicial típico de pacientes asmáticos es el de obstrucción: VEF_1/CVF (Volumen espiratorio forzado en 1 segundo entre capacidad vital forzada) < 0.7 ; aunque es posible la presentación con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo (2).

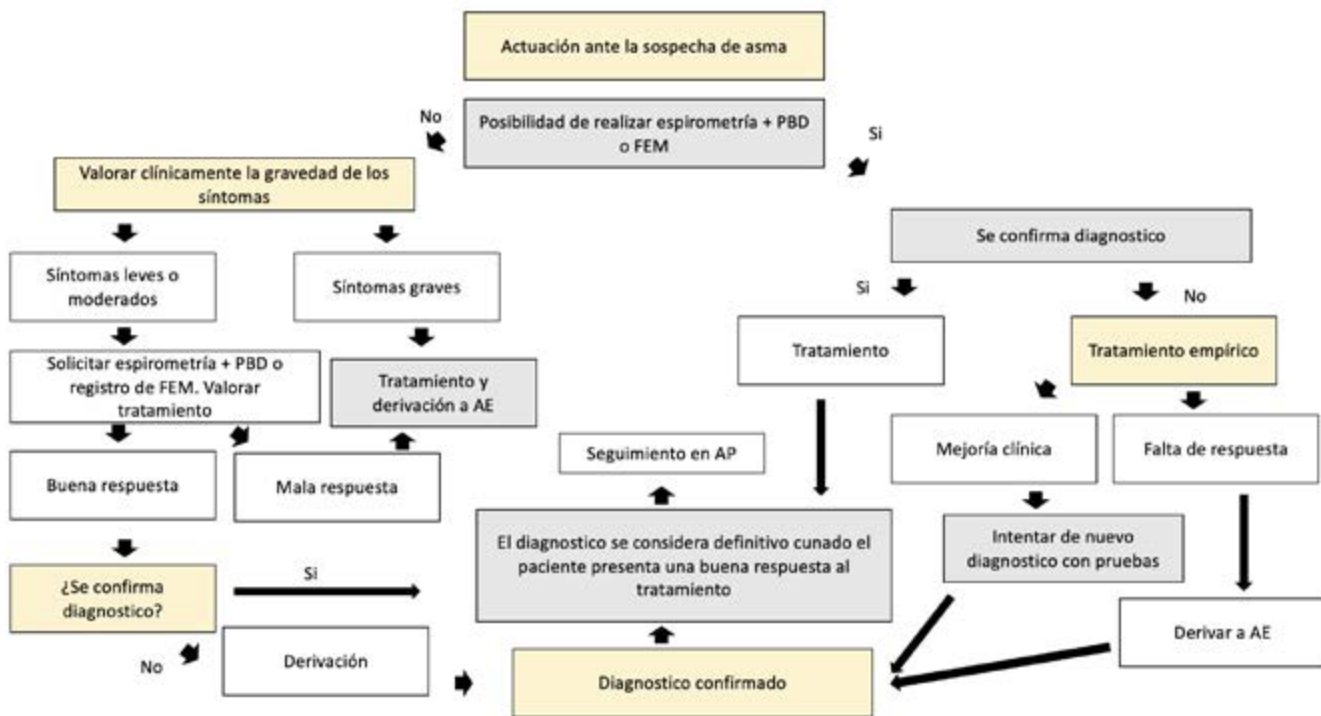


Figura 1. Algoritmo propuesto ante sospecha diagnóstica de Asma. PBD: prueba broncodilatadora, FEM: flujo espiratorio máximo, AE: atención especializada, AP: atención primaria. Adaptado de Carretero Gracia JÁ, Rodríguez Fernández F, Gómez Sáenz JT, Molina París J, Gómez Ruiz F, López Carrasco V, et al (19).

Tabla 3. Preguntas clave en el diagnóstico del paciente asmático

N	Preguntas para el diagnóstico
1	¿Ha presentado en algún momento “pitos” en el tórax?
2	¿Ha tenido tos? ¿Predomina en el día o en la noche?
3	¿Ha presentado pitos en el pecho, dificultad respiratoria o tos en épocas puntuales del año, tratando con algunos animales, plantas, tabaco, en el trabajo o después de realizar actividad física?
4	¿Presenta resfriados hasta por más de 10 días o le “baja al pecho”?
5	¿Alguno de estos síntomas mejoran si se aplica fármacos inhalados?
6	¿Sufre de alergia? ¿Tiene familiares con antecedentes de asma o alergia/atopia?

Adaptado de Carretero Gracia JÁ, Rodríguez Fernández F, Gómez Sáenz JT, Molina París J, Gómez Ruiz F, López Carrasco V, et al (19).

El Flujo Espiratorio Máximo (FEM) representa el valor máximo que el paciente es capaz de exhalar mientras realiza una espiración forzada corta después inspirar completamente. En los casos de pacientes asmáticos, se correlaciona el porcentaje predicho de FEM de manera razonable con el porcentaje de valor predicho para el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) y brinda una medición objetiva de limitación al flujo aéreo cuando no es posible realizar la espirometría, obteniendo resultado positivo con variabilidad media diaria del FEM diurno $>10\%$ en dos semanas. Esta variabilidad diaria se calcula a partir del FEM dos veces al día: máximo del día menos el mínimo del día, dividido por la media del máximo y del mínimo en día, promediado durante una semana (2).

Pruebas de medida inflamatoria

Existe la prueba de medición de la Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), que representa una determinación no invasiva de inflamación bronquial de uno de los fenotipos asmáticos (de furor reciente), puntualmente el fenotipo alérgico-T2 (inflamación eosinofílica). Un valor ≥ 40 partes por billón (PPB) en pacientes sin ingesta de corticoides se considera acorde con el diagnóstico de asma. Pero un valor en rangos de normalidad de la FeNO no puede excluir su

diagnóstico, sobre todo en sujetos no atópicos (19,21).

La prueba de provocación bronquial inespecífica sirve para inducir hiperreactividad bronquial y, por ende, sibilancias. Puede realizarse con agentes directos (metacolina -más usado- o histamina) o agentes indirectos (adenosina, manitol o solución salina hipertónica), siendo el test positivo si se presenta una reducción del 20 % VEF1 con metacolina o reducción del 15 % en el VEF1 con manitol (E 95 % S 60 %) (22). Si la prueba es negativa excluye el diagnóstico de asma, sin embargo, si es positivo no lo confirma (puede ser positivo en EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística, rinitis alérgica, entre otros) (2,22), pero existe una razón de probabilidad (*Likelihood Ratio* o LR) igual a 6 (23). La Figura 2 resume el apartado de pruebas diagnósticas en el asma (22).

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

El hallazgo de sibilancias no forzadas aumenta un poco la probabilidad de EPOC (LR= 2.6) y disminuye ligeramente la probabilidad de embolia pulmonar (LR= 0.4) (23). Para Broekhuizen et al. los antecedentes de tabaquismo de más de 40 paquetes/año (LR= 11.6), las sibilancias (OR: 4.4), la disnea crónica (OR: 2.7), la edad mayor o igual a 45 años (LR= 1.5), el tiempo espiratorio forzado (LR= 4.6) y la espiración

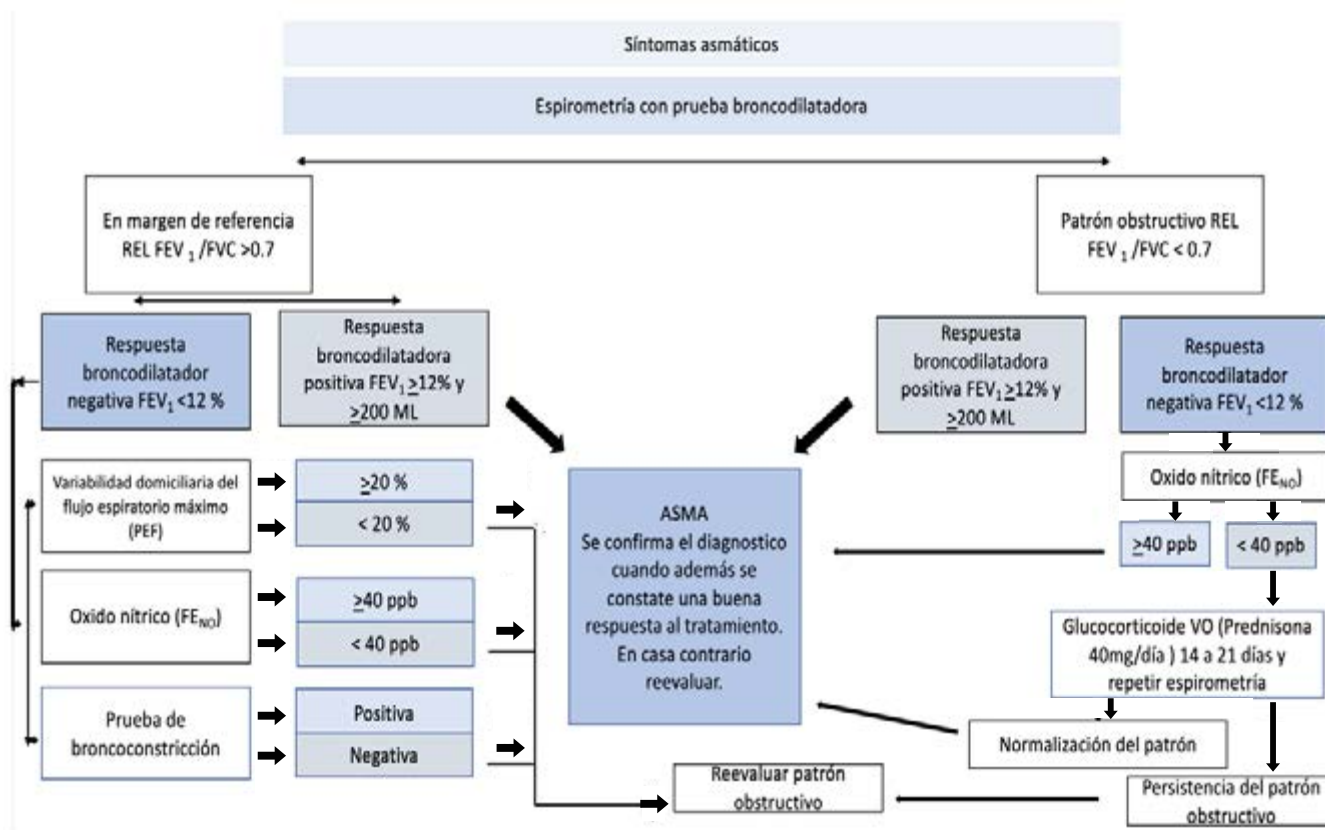


Figura 2. Algoritmo secuencial tras sospecha de síntomas asmáticos. Adaptado de Sánchez CA (22).

*** Incluso se ha propuesto un test diagnóstico con glucocorticoide, que puede ser vía oral (vo) o inhalado en dosis altas, siempre y cuando la sospecha clínica sea alta y se hayan descartado otras causas posibles. * FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo (siglas en inglés).

prolongada (OR: 3.7) son los ítems de la historia clínica y el examen físico que se pueden emplear para el diagnóstico de la EPOC. Para Oshaug et al. el hallazgo en la exploración física de percusión hiperresonante en tórax (OR: 6.7), ruidos respiratorios disminuidos (OR: 5), presencia de sibilancias (OR: 2.3) (Tabla 4), disnea y antecedentes de tabaquismo, implica tener en consideración la predicción del diagnóstico de EPOC (24).

Para su presunción diagnóstica, es necesario tener en cuenta los factores mencionados en el paciente adulto (sobre todo después de los 40 años), incluyendo síntomas como la tos crónica que puede contener esputo y en especial, el antecedente exposicional a factores de riesgo (tabaco, biomasa). Para confirmar

su diagnóstico se debe de realizar una espirometría; cuando los valores de VEF1/CVF posbroncodilatador son <0.70 se confirma la limitación del flujo aéreo; este examen es la medición más objetiva para determinar la restricción del flujo aéreo y diagnosticar la EPOC (25).

Pistas clínicas para el diagnóstico de otras causas de sibilancias

-Asma cardíaca: ocasionalmente se describen sibilancias episódicas y disnea en pacientes con insuficiencia cardíaca en ausencia de asma o EPOC. Es probable que la congestión de vasos sanguíneos y la presencia de edema en la perivasculatura dentro de los tractos bronquiales, provoquen estrechamiento bronquial y en consecuencia producir sibilancias (14).

Tabla 4. Diferenciales entre asma y EPOC

Factores	Asma	EPOC
Grupo etario	Presente en cualquier rango de edad	> 40 años usualmente
Consumo de tabaco	No correlación	Frecuentemente presente
Atopia	Usual	Inusual
Historial familiar	Usual	No correlación
Síntomas variables	Presencia de variabilidad	No existe variabilidad
Obstrucción bronquial reversible	Característica	Poco significativa o no reversión
Respuesta a manejo GC*	Casi siempre excelente	Variable o indeterminado

Adaptado de McGee S (23). *GC = Glucocorticoides.

-Evaluación de cuerdas vocales y orofaringe: los pacientes que han tenido cirugía de cabeza y cuello y/o radiación pueden desarrollar parálisis de las cuerdas vocales. Además, una historia previa de intubación endotraqueal puede alertar sobre la posibilidad de estenosis traqueal o subglótica. La obstrucción de las vías respiratorias superiores por hipertrofia de las amígdalas se puede evaluar con un examen oral y la palpación del cuello podría identificar un bocio (17).

-Obstrucciones en vía aérea superior: el inicio y la velocidad de progresión de las sibilancias pueden ser útiles; la aspiración de un cuerpo extraño a menudo tiene un inicio agudo de los síntomas, mientras que un bocio que comprime las vías respiratorias o un tumor endobronquial suelen causar sibilancias de presentación lentamente progresiva (14).

-Obstrucciones en vía aérea inferior: usualmente una de las primeras pruebas de imagen de elección en un paciente con sibilancias suele ser una radiografía de tórax para buscar cuerpo extraño o una lesión en la vía aérea central. Si las sibilancias se resuelven con un agente broncodilatador, la consideración de un tumor o masa como causa es mucho menos probable. Sin embargo, si aún se sospecha, es posible que se requiera una tomografía computarizada de tórax y una broncoscopia si se evidencia posible malignidad en la imagen (14).

-Bronquiolitis del adulto: también conocida como la enfermedad inflamatoria bronquial del adulto. Es una entidad polimorfa que se caracteriza por sintomatología de tos, disnea y sibilancias; esta enfermedad compromete la vía área inferior de pequeño calibre (<2 mm) (26). Su diagnóstico se presume inicialmente con la radiografía de tórax; en general las vías aéreas de pequeño calibre no son visibles con este método, sin embargo, esta patología está relacionada con cambios fibróticos y/o inflamatorios que incrementan el espesor de la pared del bronquiolo, ocasionando que estos se dilaten y se produzca un engrosamiento, siendo así visibles en la imagen diagnóstica (27).

-Neumonitis por hipersensibilidad: es necesario también hacer una historia clínica detallada y concisa con miras a encontrar posibles agentes que desencadenen esta neumonitis, siendo fundamental el inicio de los síntomas y sus características, interrogando sobre datos que puedan sugerir si esta es una enfermedad inflamatoria o fibrótica, siendo la primera una respuesta aguda y la segunda una respuesta crónica, con síntomas más insidiosos. Esta entidad afecta principalmente las vías aéreas de pequeño calibre al igual que la bronquiolitis del adulto. Debe establecerse una respuesta inmune ante un antígeno inhalado en un paciente susceptible (28).

-Granulomatosas: raramente enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y la tuberculosis, endémica en nuestro país, pueden causar suficiente cicatrización del parénquima pulmonar como para provocar distorsión de las vías respiratorias y sibilancias. Sin embargo, puede considerarse en el contexto clínico típico (14).

-Otras entidades infrecuentes: la inflamación del cartílago de la nariz o las orejas puede alertar al médico sobre un posible estrechamiento o colapso de las vías respiratorias debido a policondritis recidivante (14).

Conclusión

Resulta particularmente típico el patrón de pensamiento que asocia, muchas veces hasta de forma inmediata, la auscultación de una sibilancia con asma o EPOC. A veces, incluso desestimando datos clave de la historia clínica que orientan a otra causa, parece prácticamente automático; esto puede implicar malos resultados terapéuticos. La sobre e infraestimación de casos de asma, por ejemplo, resulta en un problema que implica cifras de salud pública confusas y poco precisas. Se agrega además que el asma no cuenta con una prueba de función pulmonar como estándar de oro para diagnóstico y que ningún dato clínico es específico. Incluso, pensar que no se trata de asma por el antecedente clave de la exposición a tabaco o humo de biomasa en un paciente adulto con EPOC puede condicionar un error diagnóstico, más cuando existe el síndrome de solapamiento entre estas dos entidades más frecuentemente productoras de sibilancias. Diferenciar dicho signo del graznido o *squawk*, contribuye a otro reto importante a la hora del diagnóstico diferencial. Se tiene conciencia en que puede ser difícil desaprender este binomio sibilancia-asma. La historia clínica prolija y el examen físico enfocado sigue siendo la herramienta vital para el diagnóstico diferencial del signo titular, porque claramente no todo lo que sibila es asma o EPOC.

Conflicto de interés: Los autores no declaran conflictos de interés con el presente artículo.

Referencias

1. Gil Torres MD. PR. Epidemiología del asma en Colombia. *Rev Colomb Neumol*. 2015;27(3). doi: 10.30789/rcneumologia.v27.n3.2015.78
2. Global Initiative for Asthma – GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma - GINA. 2022 [citado el 24 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Revista Alergia México*. 2017;64(2):188–97. doi: 10.29262/ram.v64i2.256
4. Davis LJ, Fajardo E. History and Physical Examination. En: Broaddus VC, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Sarmiento KF, Schnapp LM, et al., editores. *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. p. 241–253.e3. ISBN: 978-0-323-65587-3
5. Pérez Arellano JL. Semiología pulmonar básica y exploración del aparato respiratorio. En: Sisinio de Castro Manual de Patología General. Elsevier Health Sciences; 2019. p. 176–82.
6. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med*. 2014;370(8):744–51. doi: 10.1056/NEJMra1302901
7. Pasterkamp H, Brand PLP, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H, Priftis KN. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur Respir J*. 2016;47(3):724–32. doi: 10.1183/13993003.01132-2015.
8. Swartz MH. Tórax. En: *Tratado de semiología: Anamnesis y exploración física*. España: Elsevier Health Sciences; 2021. p. 274–91.
9. Sarkar M, Madabhavi I, Niranjana N, Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann Thorac Med*. 2015;10(3):158. doi: 10.4103/1817-1737.160831.
10. Sánchez I, Vizcaya C. Tracheal and lung sounds repeatability in normal adults. *Respir*

- Med. 2003;97:1257-60. doi: 10.1016/s0954-6111(03)00251-8.
11. American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Nomenclature. Updated nomenclature for membership reaction. *ATS News*. 1977;3:5-6.
 12. Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow J, et al. International symposium on lung sounds. Synopsis of proceedings. *Chest*. 1987;92:342-5.
 13. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:974-87.
 14. Irwin RS. Evaluation of wheezing illnesses other than asthma in adults. En: UpToDate [Internet]. Barnes PJ editor. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-wheezing-illnesses-other-than-asthma-in-adults>.
 15. Mikeš O, Vrbová M, Klánová J, Čupr P, Švančara J, Pikhart H. Early-life exposure to household chemicals and wheezing in children. *Sci Total Environ*. 2019;663:418-25.
 16. Nagasaka Y. Lung sounds in bronchial asthma. *Allergol Int*. 2012;61(3):353-63. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0449
 17. Patel PH, Mirabile VS, Sharma S. Wheezing. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29494061
 18. Pramono RXA, Bowyer S, Rodriguez-Villegas E. Automatic adventitious respiratory sound analysis: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177926. doi: 10.1371/journal.pone.0177926
 19. Carretero Gracia JÁ, Rodríguez Fernández F, Gómez Sáenz JT, Molina París J, Gómez Ruiz F, López Carrasco V, et al. Criterios de derivación en asma: Actualización documento de consenso. *Open Respiratory Archives*. 2021;3(4):100131. doi: 10.1016/j.opresp.2021.100131
 20. Blanco Aparicio M, Delgado Romero J, Molina París J, Tomás Gómez J, Gómez Ruiz F, Álvarez Gutiérrez FJ, et al. Referral Criteria for Asthma: Consensus Document. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(6):422-30. doi: 10.18176/jiaci.0393
 21. Olaguibel A, Oleaga M, Iraola A, Cortaberría R, Corcuera A, Alvarez-Puebla MJ, et al. Exhaled Nitric Oxide (eNO) Measurements With the New evernoa Device Are Valid and Reproducible Through an Extended Range of eNO Levels. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(2):147-9. doi: 10.18176/jiaci.0465
 22. Sánchez CA. GEMA 5.1: Guía española para el manejo del asma. 2021. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
 23. McGee S. Auscultation of the Lungs. En: *Evidence-based physical diagnosis*. 5a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2021. p 255-68.
 24. Trujillo D, García O. Guía de práctica clínica. Basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en población adulta. Ministerio de Salud y Protección Social. 2014; 28: 126-142.
 25. Vogelmeier C. Guía de bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2017; 5-7.
 26. Fournier M, Dauriat G, Thabut G, Colombat M, Groussard O. Bronquiolitis del adulto. *EMC*. 2008;6-0775:1-5. doi: 10.1016/S1636-5410(08)52065-4
 27. Saldías F, Díaz O, González S, Osses R. Evaluación clínico-radiológica y clasificación de la bronquiolitis del adulto. *Rev Med Chile*. 2011;139:1218-1228. doi: 10.4067/S0034-98872011000900017
 28. Matiz CE. Neumonitis por Hipersensibilidad. *Rev Colomb Neumol*. 2021;33(2):46-48. doi: 10.30789/rcneumologia.v33.n2.2021.551

Sympatectomía torácica para hiperhidrosis focal primaria: una revisión de alcance

Thoracic sympathectomy for focal primary hyperhidrosis: a Scoping Review

Tomas Escobar Gil¹, Antonia Bustamante Omaña², Sara Saldarriaga Santamaría³, Alejandro Echavarría Cross⁴,
Manuela Restrepo Botero⁵, Ricardo Bravo González⁶, Yessica María Giraldo Castrillón⁷

Resumen

La hiperhidrosis focal primaria (HH) es un trastorno que consiste en sudoración que excede lo requerido para la termorregulación y afecta a 3 de cada 100 personas en la población general. Es considerada una enfermedad con alto impacto en la calidad de vida. La fisiopatología involucra el eje hipotálamo-sistema nervioso autónomo. A lo largo de la historia se han descrito múltiples terapias médicas y quirúrgicas con resultados variables. En la literatura se evidencia un vacío en el conocimiento acerca de la simpatectomía torácica (ST) y su utilidad en el contexto de la HH. Con miras a mejorar la calidad de vida de estos pacientes, realizamos una revisión cuidadosa de la literatura disponible actualmente, encontrando que la ST es un procedimiento seguro y efectivo, con altas tasas de éxito y satisfacción en estos pacientes.

Palabras clave: Hiperhidrosis; sudoración; simpatectomía; cirugía; calidad de vida.

¹ Médico general, Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Médica general, Servicio de Medicina Interna, Universidad CES, Medellín, Colombia.

³ Médica general, Servicio de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁴ Médico general, Servicio de Medicina Interna, Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁵ Médica general, Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁶ Médico general, Servicio de Cirugía General, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

⁷ Candidata a Doctora en Epidemiología y Bioestadística, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia:

Tomas Escobar Gil
Correo electrónico:
tescobarg@gmail.com

Recibido: 18/05/2022

Aceptado: 27/04/2023

Abstract

Primary focal hyperhidrosis (HH) is a disorder consisting of sweating in excess of that required for thermoregulation and affects 3 out of 100 people in the general population. It is considered a disease with a high impact on quality of life. Pathophysiology involves the hypothalamic-autonomic nervous system axis. Throughout history, multiple medical and surgical therapies have been described with variable results. The literature shows a gap in knowledge about thoracic sympathectomy and its usefulness in the context of HH. To improve the quality of life of these patients, we carried out a careful review of the currently available literature, finding that ST is a safe and effective procedure, with high rates of success and satisfaction in these patients.

Keywords: Hyperhidrosis; sweating; sympathectomy; surgery; life quality.

Introducción

La hiperhidrosis focal primaria (HH) es caracterizada por sudoración desmesurada a lo requerido para la termorregulación. Aunque solo se presenta en aproximadamente el 3 % de la población, se considera una enfermedad de alto impacto en la calidad de vida (1). Generalmente se presenta en áreas discretas tales como palmas, plantas, axilas, cuero cabelludo y zona facial. Difiere de la hiperhidrosis secundaria en que no es ocasionada por causas orgánicas, no es generalizada y suele localizarse en áreas discretas (2,3).

Se considera que la fisiopatología de la HH se basa en una desregulación del eje hipotálamo-sistema nervioso autónomo. Las neuronas colinérgicas liberan acetilcolina, sustancia que actúa en las glándulas ecquinas para la secreción del sudor, lo que hace de esta patología, una de etiología nerviosa (1).

En su artículo, Nawrocki et al. (4) afirman que a lo largo de la historia se ha descrito una amplia gama de terapias médicas y quirúrgicas con diferentes resultados y niveles de satisfacción en los pacientes: antiperspirantes con base en aluminio, iontoforesis, anticolinérgicos tópicos, toxina botulínica, terapia láser, ultrasonido y cirugía locales. Sin embargo, la única terapia que ha sido superior a todas las demás ha

sido la simpatectomía bilateral torácica (ST), como lo dicen García et al. (5).

Según Zur et al. (6) la terapia tópica es la primera línea de tratamiento en la consulta inicial de un paciente con hiperhidrosis. Si bien el consenso es un enfoque inicial conservador para esta patología, otros autores como Baumgartner et al. (7), refieren que el enfoque quirúrgico, a pesar de ser mínimamente invasivo, es percibido erróneamente como “último recurso”, mostrando en su estudio que la superioridad de la ST frente al cloruro de aluminio tópico, los anticolinérgicos y la iontoforesis para tratar con éxito la hiperhidrosis palmar fue altamente significativa ($p < 0.001$).

Algunos podrían considerar la simpatectomía como una terapia “más invasiva” que la tópica y muchas veces es la última opción de numerosos especialistas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con esta patología son refractarios a otros tipos de tratamiento no invasivos o mínimamente invasivos y reportan persistencia de los síntomas con los tratamientos dermatológicos (8). Wechter et al. (9) establecen en su estudio que con la simpatectomía se reduce la sudoración en 91.8 % y 63.3 % respectivamente en la región palmar y axilar, con resultados persistentes a lo largo de 3 años de seguimiento. Su gran limitante es la sudoración compensatoria (SC) en otros lugares, sin embargo, se reporta que el 76 % de los pacientes lo considera aceptable a 3 años (9).

En un estudio retrospectivo transversal de Hajjar et al. (10) se evaluó el grado de satisfacción y la calidad de vida de pacientes con hiperhidrosis de miembros superiores que fueron manejados con simpatectomía torácica endoscópica bilateral. De un total de 100 pacientes, el 94 % tuvo un desenlace positivo en la calidad de vida. La simpatectomía demostró ser efectiva en el tratamiento a corto y largo plazo de la hiperhidrosis. La SC no interfirió en las tasas de satisfacción ni en la calidad de vida.

Por otra parte, según Lee y Ferguson (11) el conocimiento de la población general sobre la ST en HH es bajo. En su estudio estos autores encontraron que solo 7 % de los pacientes encuestados consultarían a cirugía torácica si el manejo médico de HH fallara, y que solamente 43 % de los médicos primarios encuestados remitirían a estos pacientes a cirugía

ante una falla terapéutica, de los cuales el 0 % hubiera remitido a sus pacientes a cirugía torácica (optando por remisiones a cirugía plástica y cirugía general). Los hallazgos de este estudio hacen imperativo educar a la población general, a los médicos, especialistas e investigadores, sobre el impacto de esta patología y el escaso acceso al tratamiento *gold standard*, el cual es la ST (12,13).

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión de alcance de la literatura disponible alrededor de la simpatectomía para HH. Específicamente se explorará la calidad de vida previa a la cirugía y tratamientos previos, la tasa de complicaciones en la cirugía, las tasas de SC y la tolerancia de los pacientes a este efecto adverso, los niveles de satisfacción de los pacientes postprocedimiento y el cambio en la calidad de vida, la percepción de los pacientes de los resultados en el tiempo y su opinión con respecto a si recomiendan o no este procedimiento.

Materiales y métodos

Se recopiló información de artículos científicos en siete bases de datos: PubMed, Lilacs, IBECs, Medline, Cumed, Cochrane y JAMA, publicados en los últimos 10 años (2012 a 2022). Se utilizaron como términos los MeSH y DeCS: “hiperhidrosis” y “simpatectomía” en las bases de datos en español y “hyperhidrosis”

y “sympathectomy” en las bases de datos en inglés. Adicionalmente, se emplearon los operadores booleanos “Y” y “AND”. Se filtró para obtener resultados solo en español o inglés, solo en humanos y garantizando que además los términos de búsqueda se encontraran en el título o en el resumen.

Se incluyeron estudios observacionales analíticos de tipo cohorte retrospectiva o prospectiva con datos originales, que evaluaran pacientes que se hubieran sometido a ST por hiperhidrosis palmar o focal y los siguieran en el tiempo. Se excluyeron artículos de revisión de tema, artículos de metaanálisis, artículos de revisión sistemática, de casos y controles, de opinión, libros completos, duplicados, artículos que no hablaran de los resultados del procedimiento, que no mencionaran hiperhidrosis palmar, artículos exclusivamente de técnicas quirúrgicas de simpatectomía, aquellos exclusivamente de otros tratamientos para HH o que no declararan rigurosidad metodológica en su elaboración.

Se realizó una selección preliminar de los artículos revisando sus resúmenes. Los artículos seleccionados de manera definitiva, se revisaron en su totalidad. Se puede apreciar el proceso de búsqueda en la Tabla 1 y en la Figura 1. La descripción de los estudios seleccionados se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 1. Resultados de búsqueda en bases de datos

Base de datos	Término MeSH o DeC empleado	Cantidad de artículos
PubMed	“Hyperhidrosis” AND “Sympathectomy”	290
Cochrane	“Hyperhidrosis” AND “Sympathectomy”	1
Lilacs	“Hiperhidrosis” Y “Simpatectomía”	26
IBECs	“Hiperhidrosis” Y “Simpatectomía”	6
Medline	“Hyperhidrosis” AND “Sympathectomy”	291
Cumed	“Hyperhidrosis” AND “Sympathectomy”	2
JAMA	“Hyperhidrosis” AND “Sympathectomy”	371

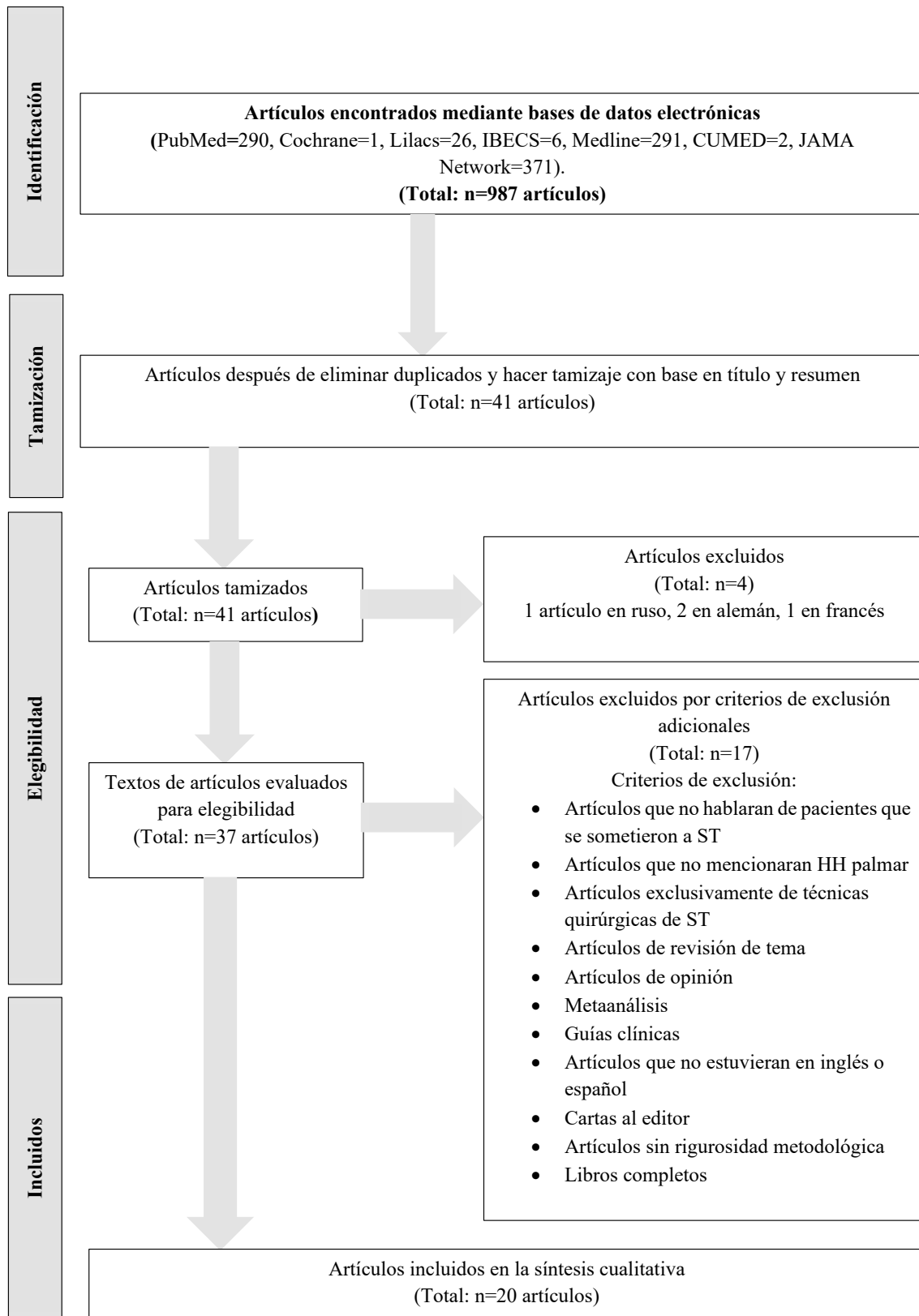


Figura 1. Flujo de selección de artículos

Tabla 2. Descripción de los estudios

Autor	País de origen del estudio	Año de publicación	Tipo de estudio
Affronti	Argentina	2021	Cohorte prospectiva
Bryant	USA	2014	Cohorte prospectiva
Chen	China	2019	Cohorte prospectiva
Cinar	Turquía	2020	Cohorte retrospectiva
De Campos	Brasil	2016	Cohorte prospectiva
De Zacarías	Cuba	2020	Cohorte retrospectiva
Faustino	Brasil	2019	Cohorte retrospectiva
Fibla Alfara	España	2019	Cohorte prospectiva
Flores	Brasil	2012	Cohorte prospectiva
Ho	Malasia	2020	Cohorte retrospectiva
Horslen	USA	2018	Cohorte prospectiva
Leiderman	Brasil	2018	Cohorte retrospectiva
Osorio	Colombia	2015	Cohorte retrospectiva
Pérez Sotomayor	Chile	2018	Cohorte retrospectiva
Tulay	India	2015	Cohorte retrospectiva
Wang	China	2018	Cohorte prospectiva
Wolosker	Brasil	2022	Cohorte retrospectiva
Wolosker	Brasil	2013	Cohorte retrospectiva
Yazbeck	Brasil	2021	Cohorte prospectiva
Young	Argentina	2021	Cohorte retrospectiva

Resultados

Se recuperaron 987 artículos en total. Se excluyeron artículos duplicados, que no incluyeran datos originales y que cumplieran los criterios de exclusión expuestos en la Figura 1. Se realizó una selección definitiva de 20 artículos para ser analizados, los cuales estaban en inglés y/o en español.

Los estudios fueron realizados principalmente en Brasil (8,14–19), seguidos por Estados Unidos (13,20), China (21,22), Argentina (23,24), España (25), Turquía (26), Cuba (27), Chile (28) India (29), Colombia (1) y Malasia (30). Se observó un aumento en la cantidad de artículos en la última década con relación a décadas pasadas, lo que podría explicarse por el creciente interés en la hiperhidrosis como enfermedad de alto impacto en la calidad de vida y la intención de educar al personal de la salud sobre posibles tratamientos que no sean tan conocidos, pero que tengan evidencia de alta calidad como la ST en HH.

Cada artículo fue evaluado de manera independiente por siete investigadores. Todos los estudios evaluaron a pacientes que se sometieron a ST por HH (1,8,13–30). En las variables presentes en todos los estudios, se describió: el número de pacientes operados, el sexo, la edad, además de la presencia y grado de sudoración compensatoria (1,8,13–30). Algunos estudios optaron por objetivar los resultados midiendo el “grado de resolución de la HH” (1,8,13,15–20,22–26,28–30), mientras que otros se fijaron en el “cambio en la calidad de vida” (14–16,18,27,30); el “nivel de satisfacción en el tiempo” lo reportaron otros tantos (1,13,15,18,22,23,26,30).

En cuanto a las complicaciones de la cirugía, fueron mencionados por algunos de los autores (1,8,13,16,17,21–26,28–30) y el uso de tratamientos previos a esta estaban en otros de los artículos (8,16,20,23,25,29,30). Una pequeña cantidad de estudios, además, reportó el porcentaje de pacientes arrepentidos o insatisfechos con el procedimiento (1,13,14,20,26,27). Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 3.

Tabla 3. Hallazgos de los estudios de interés

Autor	Número de pacientes operados	Sexo	Edad en años (x)	Tratamientos previos	% Resolución	Presencia de SC	Presencia de complicaciones	Cambio en calidad de vida	Nivel de satisfacción en el tiempo	Porcentaje de arrepentidos o insatisfechos
Affronti (23)	61, pero 49 (80.3 %) con seguimiento	Mujeres, 71.4 % n= 35; Hombres 28.6 %, n= 14	28,9	61.2 %, reportó tratamientos tópicos previos sin mejoría	Resolución completa: 65.3 %, n= 32; Resolución parcial 34.6 %, n= 17	61 %, n= 30, severa 4 %, n= 8	0 %, n= 0	No reportan	No reportan y 97.9 %, n= 48 recomendarían el procedimiento	No reportan
Bryant (20)	193, pero 173 (89.6 %) con seguimiento	Mujeres, 83 %, n= 143; Hombres 30 %, n= 17	25	35 %, n= 46 reportaron uso de medicamentos orales sin mejoría; p < 0.03	Se reportó falla en 16 %, n= 11; Resolución completa: 83.82 %, n= 57	76.8 %, n= 133	No reportan	No reportan	No reportan	3%
Chen (22)	10275, pero 9744 (94.8 %) con seguimiento	Hombres 51.7 %, n= 5318; Mujeres 48.3 %, n= 4957	22,5	No reportan	100%	78.8 %, n= 7678; p= 0.098; severa 2.1 %, n= 203	Neumotórax en 1.4 %, n= 146; hemorragia intraoperatoria 0.38 %, n= 390	No reportan	84 % reportó sentirse muy satisfecho= 8196	No reportan
Cinar (26)	112	Hombres 28.5 %, n= 32; Mujeres 71.5 %, n= 80	25,4	No reportan	85.7 %, n= 96	80.3 %, n= 90, severa 8.9 %, n= 10	Neumotórax mínimo en 18 %, n= 20; Parálisis braquial 0.89 %, n= 1	No reportan	80.3 %, n= 90 y 76.7 %, n= 86 recomendarían el procedimiento	0%
De campos (14)	403	Hombres 38 %, n= 153; Mujeres 62 %, n= 250	No reportan	No reportan	No reportan	94.5 %, n= 381, severa 37.2 %, n= 150	No reportan	89 % reportó mejor calidad de vida a 10 años	No reportan	1,70%
De zacarias (27)	82	Hombres 41.5 %, n= 34; Mujeres 58.5 %, n= 48	80.4 %, n= 66 estaban entre 20 y 30	No reportan	No reportan	34.1 %, n= 28, severa 4.8 %, n= 4	No reportan	93.9 % reportó mejor calidad de vida a 10 años	No reportan	3,60%
Faustino (15)	1902	Hombres 32.17 %, n= 612; Mujeres 67.3 %, n= 1281	<40: 92.5 %, n= 1760; >40: 7.5 %, n= 142	No reportan	63.4 %, n= 1166	90.7 %, n= 1680, severa 23.8 %, n= 441	No reportan	92 % reportó mejoría en su calidad de vida	94.5 %, n= 1799 reportaron satisfacción >=75 %	No reportan
Fibla alfara (25)	299	Hombres 42.8 %, n= 128; Mujeres 57.2 %	28	89.3 % reportó tratamientos tópicos sin mejoría	92,30%	48.5 %, n= 137, severa 8 %, n= 24	Fuga de aire 2.3 %, n= 7; Neumotórax 0.3 %, n= 1; Parálisis braquial 0.3 %, n= 1	No reportan	No reportan	No reportan
Flores (8)	36	Hombres 41.6 %, n= 15; Mujeres 58.3 %, n= 21	25,3	63.8 % reportó tratamientos tópicos y orales sin mejoría	100 % en hiperhidrosis palmar, p= 0.0423	86%, n= 31, disminuyó a 45%, n= 16 en 36 meses, p= 0.0031; severa 6.2 %, n= 1	Fuga de aire (no reportan número ni porcentajes)	No reportan	No reportan	No reportan
Ho (30)	35	Hombres 51.4%, n= 18; Mujeres 48.6 %, n= 17	27	22.8% reportó terapias tópicas previas sin mejoría	100 % en hiperhidrosis palmar	34.2 %, n= 12	Ninguna	100 % en hiperhidrosis palmar	100 % en hiperhidrosis palmar	No reportan
Horslen (13)	96, pero 58 (60.4 %) con seguimiento	Hombres 45 %, n= 26; Mujeres 55 %, n= 32	25	No reportan	93%	84 %, n= 49, severa 22 %, n= 11	Reversa del procedimiento en 1.04 %, n= 1, por SC severa	84%	97%	1,04%
Leiderman (16)	1633	Mujeres 67.1 %, n= 1095; Hombres 32.9 %, n= 538	Mediana 25. (Rango 18-70, rango intercuartílico 21-30)	Algunos recibieron tratamiento previo con oxibutinina, no especifican cuántos ni el porcentaje	Gran mejoría 90.4 % (n= 1477). Moderada mejoría 6.6 % (n= 107). Nula mejoría 1.5 % (n= 24). Se perdió o hubo información incompleta del 1.53 % (n= 25)	Severa 5.1 % (n= 73). No severa 62.6 % (n= 888). Ausente 32.3 % (n= 459)	Neumotorax 8 % (n= 131). Sangrado arterial autolimitado 0.06 % (n= 1). Hematoma axilar 0.12 % (n= 2). Bradicardia 0.12 % (n= 2). Taquicardia en POP inmediato 0.06 % (n= 1). Horner (se recuperó a los 6 meses) 0.06 % (n= 1). Tromboflebitis vena torácica 0.06 % (n= 1)	95 % reportó mejoría en calidad de vida. De las mujeres el 96.3 % y de los hombres el 94.2 %	No reportan	No reportan
Osorio (1)	44	Hombres 66 % (n= 29)	26	No reportan	Satisfacción inicial excelente >90 % (n= 42), moderada (n= 1)	88.6 % (n= 39) en POP temprano del total de pacientes (n= 44). A los 10 años en el 93 % de los 15 que pudieron localizar a los 10 años (n= 14).	Escape aéreo (n= 1). Síndrome de Horner con recuperación espontánea completa (n= 1)	No reportan	Satisfacción a los 10 años (Solo encontraron 41 % de los pacientes después de 10 años, n= 18). Satisfacción 94.6 % en HH palmar, 90 %, axilar, y 100 % facial	(n= 1), de los 18 pacientes encontrados a los 10 años
Pérez Sotomayor (28)	50	Femenino 60 % (n= 30), masculino 40 % (n= 20)	Mayor prevalencia grupo etario <20. Media de 24,5 años	No reportan	96%	Severa 4 %. Mínima o leve en 28 %. Ausente 68 %.	Reinervación simpática (n= 2). Sudoración gustatoria (n= 1)	No reportan	No reportan	No reportan
Tulay (29)	60	Masculino 70 % (n= 42), femenina 30 % (n= 18)	Promedio 19 (rango 14-30)	20 % (n= 12) habían sido operados antes con método de pinzamiento (clipping)	95%	SC que no afectó vida social ni profesional en el 20 % (n= 12)	Neumotórax 15 % (n= 9), no requirieron drenaje	No reportan	No reportan	No reportan
Wang (21)	55	Masculino n= 35, femenino n= 20	Promedio 24 +/- 6.3 (rango 14-44)	No reportan	No reportan	67.3 % (n= 37). Leve 56.4 %, moderada 10.9 %	No hubo neumotórax, hemotórax, ni Horner	No reportan	No reportan	No reportan
Wolosker (18)	2431	Mujeres 67.4 % (n= 1618). Hombres 32.6 % (n= 783)	24,7	No reportan	>90 % en HH palmar y axilar. 80.6 % en HH craneofacial.	Severa 22.1 % (n= 523). No severa 67.2 % (n= 1588). Ausente 10.7 % (n= 251)	No reportan	>90 %	>90 %	No reportan
Wolosker (17)	40	Mujeres n= 15, Hombres n= 25	25	No reportan	100%	87.5 % (n= 35). Solo 2 pacientes tuvieron SC severa	Adherencias pleurales (n= 6), neumotórax en 2.5 % (n= 1), parestesias en 2.5 % (n= 1)	No reportan	No reportan	No reportan
Yazbek (19)	40	Mujeres n= 15, Hombres n= 25	25	No reportan	100%	En el primer mes 90 % tuvo SC subjetiva y 65 % de manera objetiva. Luego del primer año 70 %	No reportan	No reportan	No reportan	No reportan
Young (24)	174, pero solo 102 se incluyeron en la muestra	Hombres 20.5 % (n= 21); Mujeres 79.5 % (n= 81)	29,22	No reportan	84 % dio un puntaje entre 7-10 en la escala de satisfacción	51.9 % (n= 53); severa en 9.8 %	Se observaron efectos adversos en 17.6 % (n= 18): 33.3 % neumotórax, 27.7 % dolor neuropático leve, 16.6 % trastornos sensitivos, 16.6 % trastornos motores, Horner 5.5 % (n= 1)	No reportan	No reportan	No reportan

Discusión

Características sociodemográficas

El número de pacientes operados con ST osciló entre 35 en el estudio de Ho et al., (30) y 10275 en el estudio de Chen (22). En más de la mitad de los estudios predominaron pacientes femeninas (8,13–16,18–20,23–27), mientras que los hombres fueron la mayoría en los estudios restantes (1,17,19,21,22,29,30). En la mayor parte de los estudios el grupo etario predominante estuvo entre los 20-30 años (1,8,13,16–27,30), excepto en tres de los estudios (15,28,29) donde el promedio de edad fue: menor de 40 años, menor de 20 años y 19 años; respectivamente.

Tratamientos previos a la cirugía

De los 20 estudios que se revisaron, solamente 7 reportaron si los pacientes habían ensayado otros tratamientos antes de la cirugía (8,16,20,23,25,29,30). Algunos de estos describieron alternativas terapéuticas orales hasta en 30 % - 60 % de los pacientes (8,16,20) con altas tasas de fracaso terapéutico que llevó a los pacientes a buscar la ST, mientras que en otros estudios se habla de intentos previos de remisión con iontoforesis, toxina botulínica y acetato de aluminio desde un 22 % - 89.3 %, igualmente sin lograr curación ni mejoría significativa (8,23,25,30). Un solo estudio resaltó que en 20 % de los pacientes (n= 12), se había ensayado la técnica quirúrgica de *clipping* antes de la ST, con pocos resultados (29).

Resultados de la ST y percepción de los pacientes en el tiempo

El grado de resolución de HH reportado en los estudios revisados, osciló entre el 63.4 % y el 90 %. En la mayoría de los estudios la resolución de la HH fue mayor al 90 % (1,8,13,16,17,19,22,23,25,28–30), de estos, algunos clasificaron el grado de resolución/mejoría como moderada/parcial o completa (16,23), otros simplemente hablaron de resolución, mejoría o satisfacción sin clasificarla según el grado (1,8,13,17,19,22,25,28–30). Tres estudios reportaron resolución o satisfacción entre 80-90 % (18,24,26). Solo el estudio de Faustino (15) reportó una tasa de resolución inusualmente baja de la HH, pues esta solo

se logró en el 63.4 % de los pacientes estudiados, de los cuales la mayoría fueron mujeres, menores de 40 años y en su mayoría con HH palmar.

El estudio de Osorio (1) evaluó la satisfacción a los diez años de la simpatectomía, sin embargo, a los diez años solo se encontró al 41 % de los pacientes iniciales, de estos, el nivel de satisfacción fue del 94.6 % para HH palmar, 90.5 % para HH axilar y 100 % para HH facial.

Sudoración compensatoria y otros efectos adversos de la ST

La SC fue el efecto adverso más común reportado en la totalidad de estudios, con diferentes grados de severidad y prevalencia entre estos. El porcentaje de pacientes con SC posterior a la intervención osciló entre 20 % en el estudio de Tulay (29) y 90.7 % en el estudio de Faustino (15). El porcentaje de pacientes con SC severa en la mayoría de los estudios fue menor al 10 % (8,16,17,22–28), sin embargo, otros reportaron SC severa entre el 22 % - 37.2 % (13–15,18). En estos estudios se describió que los pacientes que presentaron SC tenían hiperhidrosis palmar y solo uno de ellos tenía HH combinada. En la literatura revisada no se hace mención directa de los factores de riesgo que pudieron condicionar a los pacientes a desarrollar este evento, tales como edad o índice de masa corporal. Es claro que la SC es un factor que en la actualidad causa mucho temor a pacientes y especialistas y es un motivo frecuente para optar por rechazar la cirugía (11).

El neumotórax fue una de las complicaciones más mencionadas, se reportó en siete de los estudios revisados, estuvo presente entre el 0.3 % - 33.3 % de los pacientes intervenidos (16,17,22,24–26,29). Se reportó síndrome de Horner en tres estudios, en cada uno se reportó un solo paciente con esta complicación (1,16,24), resolviéndose de forma espontánea en un rango de meses, sin embargo no mencionan qué tipo de HH estaba siendo tratada en los pacientes que presentaron esta complicación.

¿Los pacientes operados recomiendan la cirugía?

Solo dos estudios evaluaron si los pacientes recomendarían la simpatectomía; en el estudio de Affronti (23) el 97.9 % de los pacientes recomendarían

el procedimiento y en el estudio de Çinar (26) el 76.7 % lo recomendaría. En seis de los estudios (1,13-14,20,26-27) se describió la tasa de arrepentimiento luego de la ST, la cual osciló entre el 0 % de los pacientes y el 3.6 %.

Evaluación de la calidad de la evidencia y síntesis cualitativa

Los estudios incluidos en nuestra síntesis pudieron incurrir en potenciales sesgos de información por la manera en que estos midieron los resultados, con una posible sobreestimación de la efectividad del impacto de la ST a largo plazo. La variabilidad entre estudios en la evaluación de la calidad de vida y la falta de cegamiento, tanto para el evaluador como para los pacientes, que son frecuentes en estos estudios, pudo conllevar a resultados con una magnitud mayor a la real. Sin embargo, lo que probablemente ocurriría en contextos más controlados, es una posible disminución del efecto observado, pero manteniendo un impacto que continúe siendo clínicamente relevante.

Por otra parte, entre los factores que pudieron contribuir al control de los potenciales sesgos, están la consistencia que hay entre los hallazgos de diversos estudios y con características similares, a pesar de la heterogeneidad biológica y clínica en las poblaciones de estudio. No obstante, esta concordancia entre los diferentes autores no hace menos relevante la descripción de la línea de base de cada estudio en su contexto para establecer el grado de validez externa y de generalización de los resultados. Se consideró de bajo riesgo la posibilidad de reporte selectivo de los eventos adversos, dado que los resultados finales fueron confirmados en muchos estudios por los mismos pacientes.

Como resultado de la síntesis, la calidad global de los estudios incluidos fue clasificada como moderada, lo cual se puede corroborar en un análisis de los sesgos según el puntaje cualitativo de la herramienta de valoración de sesgos ROBINS I (31), disponible en la Tabla 4. Esta determinación es debida a errores, la mayoría no severos y ninguno crítico, en aspectos que contribuyeron a valorar la importancia de los hallazgos: la relevancia clínica y la medición de desenlaces centrados en los pacientes (calidad de vida, seguridad, tiempo y calidad del seguimiento) de algunos estudios

que se preocuparon por la sostenibilidad a mediano o largo plazo.

Algunas limitaciones de nuestro estudio que puedan conllevar a sesgos por nuestra parte, corresponden a sesgos de inclusión por filtro de idiomas debido a la no selección de artículos que estuvieran en un lenguaje diferente al inglés o español; sesgos de selección por temporalidad debido a que se filtraron artículos de los últimos 10 años y sesgo de ausencia, por no búsqueda de literatura no convencional o gris.

Conclusiones

La hiperhidrosis es una enfermedad que se reporta más en el género femenino. La definición de HH primaria implica que inicia de forma idiopática y multifactorial en la infancia tardía y la adolescencia (3), lo que explica que la edad promedio de consultar en los estudios que revisamos sea 25 años, puesto que la sintomatología se vuelve molesta y los tratamientos, al fallar, de una forma u otra llevan a algunos de los pacientes a dar con la alternativa quirúrgica.

En general las tasas de éxito en las ST en los estudios que analizamos son altas y coinciden con las de otras cohortes y ensayos clínicos que se hicieron en la década anterior (7,9,32–40), en los que los resultados inmediatos obtenidos se situaron entre el 97 % y el 100 %. Esto indica que los resultados han sido reproducibles en el tiempo.

Menos de la mitad de los estudios que revisamos reportaron los tratamientos previos a la ST en los pacientes. Esta información es importante y consideramos que es una limitación de los estudios que no describen estos datos, ya que es relevante para los investigadores saber qué motivó a los pacientes a buscar la cirugía como método definitivo de tratamiento: ¿fue la falla terapéutica de los tratamientos tópicos? ¿Fue el “voz a voz” de otros pacientes? ¿Fueron remitidos por sus médicos? Ya Todd et al (9) demostraron que muchos de los médicos ni siquiera conocen esta alternativa de tratamiento o no consideran la HH como una enfermedad. Saber estos datos permitiría esclarecer qué está causando el desconocimiento de la ST como tratamiento y las pocas tasas de su realización. Este es el único estudio que pudimos encontrar que evaluara el conocimiento de la población acerca de la

ST. El no conocer una terapia limita su acceso; futuros estudios deberían explorar este tema más a fondo.

Otro tema importante es la SC, cuyas cifras entre los estudios que revisamos y algunos ensayos clínicos anteriores a estos (7,9,32–40), son similares y sigue siendo el principal efecto adverso de la ST, por lo que futuros estudios deberían enfocarse en estrategias para mitigarlo y aunque es tolerable, es uno de los principales motivos por los que los pacientes optan por declinar la cirugía (9). Algunos autores han reportado que se ha encontrado una tasa de disminución en la SC cuando se opera solamente en el nivel R4 a comparación con R3+R4, lo cual podría tenerse en cuenta si lo que se quiere es mitigar este efecto (3). Sin embargo, es importante recalcar que el nivel de la intervención durante el acto quirúrgico se elige según el tipo de hiperhidrosis que presenta el paciente y no arbitrariamente.

Finalmente, es necesaria la realización de estudios tanto cuantitativos como cualitativos, que amplíen el conocimiento y la comprensión de la ST en HH, identificando posibles enfoques sociales a la problemática educando a pacientes, médicos e

investigadores y haciendo énfasis en el contexto regional y local, ya que, aunque no es una enfermedad que ponga en riesgo la vida de los pacientes, afecta el funcionamiento y el día a día de aquellos que la presentan.

Conflictos de Interés

Declaramos bajo gravedad de juramento que ninguno de los autores implicados tiene conflicto de interés relacionado con la escritura y publicación de este artículo.

Fuentes de Financiación

Declaramos bajo gravedad de juramento que la escritura y publicación del artículo no han sido financiadas por ninguna persona natural o jurídica.

Contribución de los Autores

Todos los autores han contribuido con la concepción, diseño del trabajo, obtención, interpretación y análisis de datos, así como en la redacción y revisión del documento.

Tabla 4. Herramienta ROBINS-I para evaluación de riesgo de sesgos de los estudios de interés

Autor	Confusión	Selección de participantes	Medidas de intervención	Desviación de la intervención propuesta	Falta de información	Seguimiento de desenlaces	Selección del resultado reportado	En general
Affronti	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado
Bryant	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Chen	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cinar	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
De Campos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
De Zacarías	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado
Faustino	Bajo	Severo	Bajo	Bajo	Severo	Severo	Bajo	Severo
Fibla alfara	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Flores	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Ho	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Horslen	Bajo	Severo	Bajo	Bajo	Severo	Severo	Bajo	Severo
Leiderman	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Osorio	Bajo	Severo	Bajo	Bajo	Severo	Severo	Bajo	Severo
Perez Sotomayor	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Tulay	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Wang	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado
Wolosker	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Wolosker	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Yazbeck	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Young	Bajo	Severo	Bajo	Bajo	Severo	Severo	Bajo	Severo

Referencias

- Osorio C, Medina R, Téllez LJ, Domínguez LC, Vega V, Espitia É, et al. Evaluación de la satisfacción con el resultado clínico después de 10 años de simpatectomía videotoracoscópica bilateral para el manejo de la hiperhidrosis primaria. *Rev Colomb Cirugía*. 2015;30(4):271–8.
- Callejas MA, Grimalt R, Cladellas E. Actualización en hiperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(2):110–8. doi:10.1016/j.ad.2009.09.004
- Cerfolio RJ, De Campos JRM, Bryant AS, Connerly CP, Miller DL, DeCamp MM, et al. The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus for the Surgical Treatment of Hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(5):1642–8. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.01.105
- Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):669–80. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.066
- García Franco CE, España A. Usefulness of Bilateral Sympathectomy Using Video-Assisted Thoroscopic Surgery in the Treatment of Essential Hyperhidrosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008;99(7):523–7. doi:10.1016/S1578-2190(08)70308-1
- Zur E. Topical Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis, Part 1. *Int J Pharm Compd*. 2019;23(1):23–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30668532>
- Baumgartner FJ, Bertin S, Konecny J. Superiority of Thoracoscopic Sympathectomy over Medical Management for the Palmoplantar Subset of Severe Hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg*. 2009;23(1):1–7. doi:10.1016/j.avsg.2008.04.014
- Flores LP. Long-term outcomes associated to video-assisted thoracic sympathectomy for palmar-axillar subtype of the hyperhidrosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(6):398–403. doi:10.1590/S0004-282X2012000600003
- Wechter T, Feldman SR, Taylor SL. The Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis. *Skin Therapy Lett*. 2019;24(1):1–7. PMID: 30817880
- Hajjar WM, Al-Nassar SA, Al-Sharif HM, Al-Olayet DM, Al-Otiebi WS, Al-Huqayl AA, et al. The quality of life and satisfaction rate of patients with upper limb hyperhidrosis before and after bilateral endoscopic thoracic sympathectomy. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(1):16–22. doi:10.4103/sja.SJA_335_18
- Lee ACH, Ferguson MK. Knowledge of surgical management of hyperhidrosis among primary care physicians and the general public. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;34(5):791–8. doi:10.1093/icvts/ivab371
- Ferreira AP, Ramos P dos S, Montessi J, Montessi FD, Nicolini EM, Almeida EP de, et al. Longitudinal follow-up of cardiac vagal activity in individuals undergoing endoscopic thoracic sympathectomy. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):456–60. doi:10.1590/s1806-37562017000000464
- Horslen LC, Wilshire CL, Louie BE, Vallières E. Long-Term Impact of Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Primary Palmar Hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(4):1008–12. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.04.063
- De Campos JRM, da Fonseca HVS, Wolosker N. Quality of Life Changes Following Surgery for Hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin*. 2016;26(4):435–43. doi:10.1016/j.thorsurg.2016.06.008
- Faustino CB, Milanez de Campos JR, Kauffman P, Leiderman DD, Tedde M, Cucato G, et al. Analysis of the Results of Videotoracoscopic Sympathectomy in the Treatment of Hyperhidrosis in Patients 40 Years or Older. *Ann Vasc Surg*. 2020;65:107–12. doi:10.1016/j.avsg.2019.04.024
- Leiderman DBD, Milanez de Campos JR, Kauffman P, Tedde ML, Yazbek G, Teivelis MP, et al. The relation between age and outcomes of thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: The older the better. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(4):1748–56. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.05.084
- Wolosker N, Ishy A, Yazbek G, de Campos JRM, Kauffman P, Puech-Leão P, et al. Objective evaluation of plantar hyperhidrosis after sympathectomy. *Clinics*. 2013;68(3):311–5. doi:10.6061/clinics

- ...nics/2013(03)OA05
18. Wolosker N, de Campos JRM, Kauffman P, da Silva MFA, Faustino CB, Tedde ML, et al. Cohort study on 20 years' experience of bilateral video-assisted thoracic sympathectomy (VATS) for treatment of hyperhidrosis in 2431 patients. *Sao Paulo Med J* . febrero de 2022;140(2):284–9. doi:10.1590/1516-3180.2021.0078.r1.23072021
 19. Yazbek G, Ishy A, Alexandrino da Silva MF, Spasato Louzada AC, de Campos JRM, Kauffman P, et al. Evaluation of compensatory hyperhidrosis after sympathectomy: The use of an objective method. *Ann Vasc Surg*. 2021;77:25–30. doi:10.1016/j.avsg.2021.05.014
 20. Bryant AS, Cerfolio RJ. Satisfaction and compensatory hyperhidrosis rates 5 years and longer after video-assisted thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. abril de 2014;147(4):1160-1163.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.016
 21. Wang HY, Zhu YJ, Liu J, Li LW, Liu YH. The relationship between preoperative psychological evaluation and compensatory sweating. *J Cardiothorac Surg* . el 18 de diciembre de 2018;13(1):42. doi: 10.1186/s13019-018-0728-3
 22. Chen J, Liu Y, Yang J, Hu J, Peng J, Gu L, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis: A retrospective multicenter study in China. *Surgery*. 2019;166(6):1092–8. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.039
 23. Affronti L, Galvarini Recabarren M, Kerman J, Balmaceda R, Kerman A. Quality of life after thoracoscopic sympathectomy for primary focal hyperhidrosis. *Rev Argent Cir*. 2021;113(4 SE-Original Article):419–26. doi:10.25132/raac.v113.n4.1611
 24. Young P, Britanico H, Aires DB, Britanico H, Aires DB, Britanico H, et al. Simpaticotomía Bilateral Video Asistida Por Hiperhidrosis: Análisis De 102 Pacientes. *Med Aires*. 2021;81(1):54–61.
 25. Fibla Alfara JJ, Molins López-Rodó L, Hernández Ferrández J, Guirao Montes Á. Effectiveness of Bilateral Clipping of the Thoracic Sympathetic Chain for the Treatment of Severe Palmar and/or Axillary Hyperhidrosis and Facial Flushing. *Cirugía Española (English Ed)* . abril de 2019;97(4):196–202. doi:10.1016/j.ci-reng.2019.04.002
 26. Çınar HU, Çelik B. Does the Sweating Severity of Primary Hyperhidrosis Sites Affect Post-Sympathectomy Results? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;70(02):159–66. doi:10.1055/s-0040-1716389
 27. De Zacarías Rodríguez Blanco H, Montero Ferrer S de la C, de Zacarías Rodríguez Blanco H, Montero Ferrer S de la C. Evaluación de la calidad de vida en pacientes sometidos a simpaticotomía videotoracoscópica por Hiperhidrosis palmar. *Rev Cuba Cirugía*. 2020;59(1):1–15.
 28. Pérez Sotomayor, L. (2018). Simpatectomía torácica, solución para hiperhidrosis. *Revista Médica del Maule*, 33(2), 8–12.
 29. Tulay CM. Sympathectomy for Palmar Hyperhidrosis. *Indian J Surg*. el 31 de diciembre de 2015;77(S2):327–9. doi:10.1007/s12262-013-0822-7
 30. Ho YL, Fauzi M, Sothee K, Basheer A. Diagnosis, impact and management of hyperhidrosis including endoscopic thoracic sympathectomy. *Med J Malaysia*. 2020;75(5):555–60.
 31. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. el 12 de octubre de 2016; i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
 32. Congregado M. Impacto de la simpatectomía dorsal videotoracoscópica en la cirugía torácica. Implicaciones futuras. *Arch Bronconeumol*. enero de 2010;46(1):1–2. doi:10.1016/j.arbres.2009.10.013
 33. Yazbek G, Wolosker N, Milanez de Campos JR, Kauffman P, Ishy A, Puech-Leão P. Palmar hyperhidrosis—which is the best level of denervation using video-assisted thoracoscopic sympathectomy: T2 or T3 ganglion? *J Vasc Surg*. agosto de 2005;42(2):281–5. doi:10.1016/j.jvs.2005.03.041
 34. Liu Y, Yang J, Liu J, Yang F, Jiang G, Li J, et al. Surgical treatment of primary palmar hyperhidro-

- sis: a prospective randomized study comparing T3 and T4 sympathectomy. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* . marzo de 2009;35(3):398–402. doi:10.1016/j.ejcts.2008.10.048
35. Li X, Tu YR, Lin M, Lai FC, Chen JF, Dai ZJ. Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Palmar Hyperhidrosis: A Randomized Control Trial Comparing T3 and T2-4 Ablation. *Ann Thorac Surg*. mayo de 2008;85(5):1747–51. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.01.060
36. Katara AN, Domino JP, Cheah WK, So JB, Ning C, Lomanto D. Comparing T2 and T2–T3 ablation in thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: a randomized control trial. *Surg Endosc*. 2007;21(10):1768–71. doi:10.1007/s00464-007-9241-9
37. Yang J, Tan JJ, Ye GL, Gu WQ, Wang J, Liu YG. T3/T4 thoracic sympathectomy and compensatory sweating in treatment of palmar hyperhidrosis. *Chin Med J (Engl)* . 2007;120(18):1574–7.
38. Munia MAS, Wolosker N, Kauffman P, de Campos JR, Puech-Leão P. A randomized trial of T3-T4 versus T4 sympathectomy for isolated axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg*. 2007;45(1):130–3. doi:10.1016/j.jvs.2006.09.011
39. Munia MAS, Wolosker N, Kaufmann P, de Campos JRM, Puech-Leão P. Sustained Benefit Lasting One Year from T4 Instead of T3-T4 Sympathectomy for Isolated Axillary Hyperhidrosis. *Clinics*. 2008;63(6):771–4. doi:10.1590/S1807-59322008000600011
40. Ambrogi V, Campione E, Mineo D, Paternò EJ, Pompeo E, Mineo TC. Bilateral Thoracoscopic T2 to T3 Sympathectomy Versus Botulinum Injection in Palmar Hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):238–45. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.04.003

Estrategias de reperfusión en el tratamiento de la embolia pulmonar aguda: una revisión narrativa de la literatura

Reperfusion strategies in acute pulmonary embolism: A narrative review

Álvaro Zarama-Valenzuela, MD.¹, Carlos Andrés Celis-Preciado, MD, Msc.², Claudio Villaquirán-Torres MD, MSc.³

Resumen

La embolia pulmonar (EP) es una patología con gran carga de morbimortalidad, que amerita un diagnóstico y tratamiento oportunos, para mejorar los desenlaces de los pacientes. En el escenario agudo la trombólisis, bien sea por vía sistémica o dirigida por catéter, constituye una de las opciones de tratamiento que debe ser considerada. En este artículo se revisa la evidencia existente con respecto a las indicaciones de la terapia trombolítica, su eficacia y riesgos asociados.

Palabras clave: Embolia pulmonar; terapia trombolítica; terapéutica; reperfusión; radiología intervencionista.

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is an entity that still carries a high burden of morbidity and mortality. Timely diagnosis and treatment are required in order to improve the outcomes of patients. Either systemic or catheter-directed, thrombolysis is a treatment option that must be considered in the acute setting. In this article we review the evidence regarding indications, effectiveness and risks associated with thrombolytic therapy.

Keywords: Pulmonary Embolism; Thrombolytic Therapy; Therapeutics; Reperfusion; Interventional Radiology.

¹ Médico, Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

² Médico Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

³ Médico Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

Autor de correspondencia:

Álvaro Zarama Valenzuela
Correo electrónico:
agzarama@husi.org.co

Recibido: 20/07/2022

Aceptado: 03/02/2023

Introducción

La embolia pulmonar (EP) constituye la tercera causa de muerte por patología cardiovascular después del infarto agudo de miocardio y el ataque cerebrovascular (1). Su incidencia es de aproximadamente 60 a 70 casos por 100.000 habitantes (1). En un estudio colombiano realizado en población hospitalaria (EMEPCO) se realizó el diagnóstico de EP y trombosis venosa profunda (TVP) en el 7 % de los pacientes (2).

La tasa de mortalidad asociada se ha mantenido alta a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos de los últimos años. Si no se diagnostica y trata oportunamente, la mortalidad por EP aguda puede alcanzar el 80 % en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica (1). Por el contrario, si se interviene oportunamente esta cae a un 8 % (1). En el estudio EMEPCO se analizó el curso clínico y la supervivencia de una cohorte de pacientes diagnosticados con EP en cuatro ciudades colombianas (Bogotá, Cali, Medellín y Cartagena), documentando mortalidad del 14.8 % y supervivencia del 85 % a las 52 semanas del egreso hospitalario (3).

La trombólisis se presenta como uno de los pilares en el manejo del EP de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica y se puede realizar de forma sistémica o a través de procedimientos endovasculares (4). El objetivo de este artículo es revisar la evidencia existente respecto a las indicaciones de terapia trombolítica, eficacia, riesgos y el uso de medicamentos por vía sistémica, frente a los procedimientos endovasculares con los que se cuenta en la actualidad.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed y EMBASE utilizando la siguiente fórmula con términos MeSH: (*Pulmonary embolism*) AND (*Thrombolytic therapy*) obteniendo 2202 y 5606 resultados, respectivamente. No se limitó la búsqueda por idioma ni por tipo de artículo.

Para esta revisión narrativa se seleccionaron los artículos con información relevante sobre el tema con fecha de publicación hasta marzo de 2022. En total se seleccionaron 40 artículos en la revisión. Se incluyeron preferentemente los metaanálisis y las revisiones

sistemáticas que analizaran una población más extensa y una cantidad mayor de ensayos clínicos aleatorizados.

Evidencia sobre el uso de terapia trombolítica en EP

La evidencia sobre el uso de terapia trombolítica en EP aguda ha crecido sustancialmente en los últimos años. El primer metaanálisis al respecto fue publicado por Thabut y cols. en 2002 (5), incluyendo nueve ensayos clínicos que comparaban el uso de trombólisis con heparina intravenosa en pacientes con EP aguda sin clasificación especificada de riesgo. En este estudio no se encontró un efecto significativo en mortalidad (RR 0.63; IC 95 % 0.32-1.23) ni recurrencia de EP (RR 0.59; IC95 % 0.30-1.18) con el uso de terapia trombolítica, pero se asoció con un aumento significativo en el riesgo de sangrado mayor (RR 1.76; IC95 % 1.04-2.98).

En 2004 Wan y cols. (6) publicaron un metaanálisis incluyendo 11 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el uso de terapia trombolítica con heparina, en pacientes con EP aguda sin clasificación especificada de riesgo. En el análisis por subgrupos se evidenció que los ensayos que incluían EP de riesgo alto (hemodinámicamente inestables) sí mostraban una disminución significativa en el riesgo de recurrencia y muerte con el uso de terapia trombolítica (OR 0.45; IC95 % 0.22-0.92). Lo anterior sugería por primera vez que la trombólisis podría disminuir la mortalidad en pacientes seleccionados con EP aguda, específicamente en aquellos de riesgo alto.

Posteriormente, en 2014 Meyer y cols. (7) publicaron los resultados del estudio PEITHO, que marcó un hito en el uso de terapia trombolítica en EP aguda. En este estudio se incluyeron 1006 pacientes y se estudió la eficacia y seguridad de adicionar terapia con tenecteplasa a la anticoagulación en pacientes con EP agudo de riesgo intermedio (definido como presencia de disfunción ventricular derecha y biomarcador positivo). Los resultados mostraron una disminución significativa en el riesgo de descompensación hemodinámica (OR 0.30; IC95 % 0.14-0.68), pero no de mortalidad (OR 0.65; IC95 % 0.23-1.85) ni de recurrencia de EP (OR 0.20; IC95 % 0.02-1.68). Estos resultados abrieron el debate sobre el beneficio real de la trombólisis en TEP de riesgo intermedio. En 2017 se publicaron los resultados del seguimiento a largo

plazo de una cohorte de 709 pacientes que participaron en el PEITHO (8), sin evidencia a largo plazo de efecto en mortalidad, limitación funcional, disfunción ventricular derecha ni hipertensión pulmonar con el uso de tenecteplasa en pacientes con EP aguda de riesgo intermedio.

Luego del estudio PEITHO se han publicado múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el uso de terapia trombolítica en EP. Los desenlaces de eficacia y seguridad estudiados han sido básicamente los mismos, con algunas diferencias en los resultados encontrados. La Tabla 1 resume los hallazgos principales de los estudios que se han realizado hasta la fecha (9-22) sobre la terapia trombolítica en EP y se comentarán algunas de las publicaciones más relevantes.

El metaanálisis de Chatterjee y cols. (9) en 2014 incluyó por primera vez un estudio de trombólisis guiada por catéter, pero al efectuar un análisis de sensibilidad excluyendo este tipo de procedimiento, los resultados no se modificaron significativamente. Se realizó un análisis diferenciado de mortalidad en pacientes con EP de riesgo intermedio, definido como estabilidad hemodinámica con hallazgos de disfunción ventricular derecha. Se encontró una reducción significativa de la mortalidad con el uso de terapia trombolítica tanto a nivel general (OR 0.53; IC95 % 0.32-0.88) como en el grupo de riesgo intermedio (OR 0.48; IC95 % 0.25-0.92). La asociación con sangrado mayor no fue significativa en pacientes de 65 años o menores (OR 1.25; IC95 % 0.50-3.14), sugiriendo que la edad puede ser un predictor importante del riesgo de sangrado.

En 2015 Marti y cols. (10) publicaron un nuevo metaanálisis en el que la reducción en mortalidad ya no fue significativa al excluir a los pacientes con EP de riesgo alto (OR 0.63; IC95 % 0.20-1.97). Por tanto, los resultados de este estudio entran en contraposición con los del estudio de Chatterjee et al. (9) con respecto a la utilidad de la terapia trombolítica en pacientes con EP de riesgo intermedio. En el reporte del riesgo de sangrado mayor se realizó un análisis diferenciado entre los distintos medicamentos utilizados y se observó que el único no asociado de forma significativa con un aumento en el riesgo de sangrado mayor fue alteplasa (OR 1.07; IC95 % 0.43-2.62).

Los dos metaanálisis más recientes al respecto son los de Zuo y cols. (11) en 2021 e Izcovich y cols. (12) en 2020. Estos incluyeron respectivamente 21 y 45 ensayos clínicos y coinciden en que la trombólisis disminuye mortalidad y recurrencia de EP (con baja certeza de la evidencia), asociándose por otro lado a un aumento en sangrado mayor, menor e intracraneal. En EP submasiva el metaanálisis de Zuo y cols. (11) concluye que el efecto en mortalidad no fue estadísticamente significativo (OR 0.61; IC95 % 0.37-1.02).

Ante los resultados discordantes con respecto a la eficacia de la trombólisis en EP de riesgo intermedio, se han realizado varios estudios enfocándose específicamente en esta población de pacientes. Sin embargo, como se puede apreciar en la Tabla 1 aún no se alcanza un consenso en este tópico.

Xu y cols. publicaron en 2015 (14) un metaanálisis en el que se definió EP aguda de riesgo intermedio como la presencia de normotensión con disfunción ventricular derecha y/o marcadores de daño miocárdico. Se encontró una asociación significativa de la trombólisis en este grupo con reducción del deterioro clínico (OR 0.27; IC95 % 0.18-0.40) y recurrencia (OR 0.34; IC95 % 0.15-0.77), pero la asociación con mortalidad no fue significativa (OR 0.60; IC95 % 0.34-1.06).

Por su parte, Gao y cols. (15) publicaron también en 2015 otro metaanálisis en el que se definió EP de riesgo intermedio como normotensión con la presencia de disfunción ventricular derecha y/o disfunción miocárdica. Se encontró una reducción significativa en mortalidad (RR 0.52; IC95 % 0.28-0.97) y recurrencia de EP (RR 0.33; IC95 % 0.15-0.73) en los pacientes que recibieron terapia trombolítica.

Los estudios presentados anteriormente corresponden en su totalidad a ensayos clínicos controlados aleatorizados y metaanálisis derivados de los mismos. En el más reciente de Zuo y cols. (11) se evaluó ampliamente el riesgo de sesgos de los 21 ensayos incluidos, identificando que únicamente siete se encontraban en alto riesgo de sesgo. Respecto a la heterogeneidad de los estudios se destaca que esta es baja respecto a los desenlaces de eficacia y sangrado mayor, pero hay alta heterogeneidad en el desenlace de sangrado menor.

Tabla 1. Metaanálisis publicados sobre terapia trombolítica en EP aguda y efectos reportados en desenlaces importantes

Estudio	Número de estudios/pacientes	Población	Mortalidad	Recurrencia de EP	Sangrado mayor	Sangrado menor	Hemorragia intracraneana
Thabut et al. 2002 (5)	9/461	EP aguda (no clasifica riesgo)	Neutro	Neutro	Aumento	No evaluado	No evaluado
Wan et al. 2004 (6)	11/748	EP aguda (análisis de subgrupos con EP de riesgo alto)	*mortalidad o recurrencia* En todos los pacientes: Neutro En alto riesgo: Disminución	*mortalidad o recurrencia* En todos los pacientes: Neutro En alto riesgo: Disminución	Aumento	Aumento	No evaluado
Cao et al. 2014 (16)	7/594	EP submasiva (normotensión y disfunción ventricular derecha)	Neutro	Neutro	Neutro	Aumento	No evaluado
Chatterjee et al. 2014 (9)	16/2115	EP aguda (análisis por subgrupos con EP de riesgo intermedio)	En todos los pacientes: Disminución En riesgo intermedio: Disminución	En todos los pacientes: Disminución	Aumento (No en menores de 65 años)	No evaluado	Aumento
Liu et al. 2014 (17)	7/594	Pacientes hemodinámicamente estables con EP aguda	Neutro	Neutro	Neutro	No evaluado	No evaluado
Nakamura et al. 2014 (18)	6/1510 pacientes	EP aguda submasiva	*Mortalidad* Neutro *Mortalidad y recurrencia* Neutro *Mortalidad y deterioro clínico* Disminución	*Mortalidad y recurrencia* Neutro	Neutro	Aumento	Aumento
Riera-Mestre et al. 2014 (19)	11/1833	Pacientes hemodinámicamente estables con EP	Neutro	Disminución	Aumento	No evaluado	Neutro
Zhang et al. 2014 (20)	5/440	Pacientes con EP (no clasifica riesgo). rTPA a dosis baja contra dosis estándar o heparina sola	*Mortalidad contra heparina* Neutro *Mortalidad contra dosis estándar de rTPA* Neutro	*Recurrencia contra heparina* Neutro *Recurrencia contra dosis estándar de rTPA* Neutro	*Contra dosis estándar de rTPA* Disminución *Contra heparina* Neutro	No evaluado	No evaluado
Chen et al. 2014 (21)	15/1247	EP moderada	Disminución	Disminución	Neutro	Aumento	No evaluado
Marti et al. 2015 (10)	15/2057	EP aguda (análisis por subgrupos en EP de riesgo bajo e intermedio)	En todos los pacientes: Disminución En riesgo bajo e intermedio: Neutro	En todos los pacientes: Disminución En riesgo bajo e intermedio: Neutro	Aumento (no con alteplase)	No evaluado	Aumento (no con alteplase)
Wang et al. 2015 (22)	17/2146	EP sintomática confirmada (análisis por subgrupos en pacientes hemodinámicamente estables con disfunción ventricular derecha)	En todos los pacientes: Disminución En hemodinámicamente estables con disfunción ventricular derecha: Neutro	En todos los pacientes: Disminución	Aumento	No evaluado	Aumento
Hao et al. 2015 (13)	18/2197 pacientes	EP análisis por subgrupos en EP submasivo	Todos los pacientes: Disminución EP submasivo: Neutro	Todos los pacientes: Disminución EP submasivo: Disminución	Todos los pacientes: Aumento EP submasivo: Aumento	Todos los pacientes: Aumento EP submasivo: Aumento	No evaluado
Gao et al. 2015 (15)	8/1755 pacientes	EP de riesgo intermedio	Disminución	Disminución	Aumento	Aumento	No evaluado
Xu et al. 2015 (14)	7/1631 pacientes	EP de riesgo intermedio	*Mortalidad por todas las causas* Neutro *Deterioro clínico* Disminución	Disminución	Neutro	Aumento	No evaluado
Izcovich et al. 2020 (12)	45/4740 pacientes	EP masiva y submasiva	Disminución	Disminución	Aumento	No evaluado	Aumento
Zuo et al. 2021 (13)	21/2401	EP masivo y submasiva	Todos los pacientes: Disminución EP submasiva: Neutro	Disminución	Aumento	Aumento	No evaluado

En síntesis, la evidencia presentada anteriormente muestra un beneficio claro de la terapia trombolítica en pacientes con EP aguda de riesgo alto, esto es, que cursen con inestabilidad hemodinámica. Por otro lado, la discusión sobre la indicación en EP de riesgo intermedio sigue abierta. La evidencia disponible hasta la fecha sugiere que podría haber una reducción de mortalidad en pacientes hemodinámicamente estables que estén cursando con algún grado de disfunción ventricular derecha (9). Se ha propuesto que en esta población de pacientes se debería tomar la decisión de administrar terapia trombolítica tras un análisis minucioso de cada caso y en conjunto, dentro de un grupo de respuesta rápida (PERT, del inglés *Pulmonary Embolism Response Team*) (23).

Consideraciones para el uso de terapia trombolítica: el riesgo de sangrado

La evidencia disponible es clara con respecto al riesgo de sangrado que acarrea la trombólisis y, por tanto, esta debe ser una consideración fundamental al momento de decidir qué paciente es candidato para la terapia (4,24). En ese sentido, se han propuesto una serie de contraindicaciones absolutas y relativas ampliamente conocidas para la administración de terapia trombolítica (24).

Adicionalmente, Fiumara y cols. publicaron en 2006 (25) un estudio en el que se evaluaron 104 pacientes con EP aguda tratados con alteplasa para identificar predictores de alto riesgo de sangrado. Los únicos predictores independientes que se encontraron fueron: edad (>65 años), comorbilidades como cáncer y diabetes, INR elevado y uso concomitante de catecolaminas. Estos factores también deben ser considerados al momento de definir si un paciente es candidato a terapia trombolítica.

Con el fin de estandarizar la evaluación del riesgo de hemorragia intracraneal, en 2017 Chatterjee y cols. publicaron el puntaje PE-CH (26). Se identificaron cuatro factores pronósticos independientes para hemorragia intracraneal y se le asignó un puntaje a cada uno: antecedente de enfermedad vascular periférica (1 punto), edad mayor a 65 años (1 punto), antecedente de accidente cerebrovascular con déficit residual (5 puntos) y antecedente de infarto agudo de miocardio

(1 punto). Un puntaje mayor o igual a 5 en esta escala se asoció con un riesgo de hemorragia intracraneal del 17.8 %. Otro puntaje denominado BACS, identificó cuatro predictores de hemorragia mayor: sangrado mayor reciente (3 puntos), edad >75 años (1 punto), cáncer activo (1 punto) y síncope (1 punto) (BACS), con una tasa global de hemorragia mayor de 44 % en el grupo de alto riesgo (>3 puntos). Aún hacen falta estudios para validar estos y otros puntajes en más poblaciones.

Recomendaciones actuales para el uso de terapia trombolítica

Las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica están en concordancia con la evidencia discutida. Particularmente, la guía del 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de EP aguda (24) recomienda en primera instancia realizar una clasificación de los pacientes según el riesgo de mortalidad temprana en EP de riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto. Se contempla la anticoagulación como medida terapéutica inicial.

Con respecto a la terapia trombolítica, el algoritmo terapéutico de la guía recomienda su uso en EP de riesgo alto (recomendación clase I), que a su vez se define como la presencia de paro cardíaco, choque obstructivo o hipotensión persistente (24). Por su parte, en los pacientes con EP de riesgo intermedio-alto sólo se recomienda la trombólisis como terapia de rescate, en caso de que el paciente presente inestabilidad hemodinámica (recomendación clase I). Los procedimientos guiados por catéter sólo se contemplan como alternativa en pacientes con alto riesgo de sangrado (recomendación clase IIa) (24).

Se ha reportado que la ventana para trombólisis sistémica en EP se extiende entre 6 y 14 días (4,24). Estos intervalos están basados en un estudio publicado por Daniels y cols. en 1997 (27), en el que se evaluó la relación entre la duración de los síntomas y la respuesta a terapia trombolítica en 308 pacientes con EP. Se han aprobado varios esquemas para la administración de trombólisis sistémica entre los cuales el más utilizado es r-TPA (24).

Alternativas de reperfusión frente al riesgo de sangrado

Han surgido dos grandes alternativas que permiten la administración de trombolíticos reduciendo considerablemente el riesgo de sangrado. Estas son, la administración de dosis reducidas de trombolíticos de forma sistémica y los procedimientos guiados por catéter (4).

a) Uso de dosis reducidas de trombolíticos de forma sistémica

En 2010 Wang y cols. (28) publicaron un ensayo clínico en el que se comparó la administración de 50 mg de rTPA contra 100 mg de rTPA en 2 horas, en 118 pacientes con EP aguda e inestabilidad hemodinámica u obstrucción masiva de la arteria pulmonar. La mejoría en el diámetro del ventrículo derecho, los defectos de perfusión pulmonar y el grado de obstrucción de la arteria pulmonar fueron similares con los dos esquemas terapéuticos. Adicionalmente, el régimen de 50 mg se asoció a un menor riesgo de sangrado (3 % vs. 10 %).

El uso de una dosis reducida de rTPA también es soportado por el estudio MOPETT, un ensayo clínico publicado en 2013 (29) en el que se comparó la terapia trombolítica con una “dosis segura” de rTPA (50 mg para pacientes con peso >50 Kg y 0.5 mg/Kg para pacientes con peso <50 Kg) contra la anticoagulación en el tratamiento de 121 pacientes con EP moderada. El estudio encontró, en general, desenlaces favorables con la dosis utilizada de rTPA. Se desarrolló hipertensión pulmonar en 16 % del grupo de intervención frente al 57 % del grupo control; la combinación de muerte y recurrencia de EP ocurrió en 1.6 % del grupo de intervención y 10 % del grupo de control y no hubo eventos de sangrado en ningún grupo.

En 2014 Zhang y cols. (20) publicaron un metaanálisis sobre el uso de dosis reducidas de rTPA en el tratamiento de TEP agudo. Se incluyeron cinco ensayos clínicos con 440 pacientes y se encontró que no existe diferencia en mortalidad ni recurrencia de EP frente a dosis estándar de rTPA o heparina sola. Con respecto al riesgo de sangrado mayor, se evidenció una disminución frente a la dosis estándar de rTPA (OR 0.33; IC95 % 0.12-0.91).

El estudio PEITHO-3 se encuentra en curso y busca estudiar la eficacia y seguridad del uso de dosis reducidas de alteplase en pacientes con EP de riesgo intermedio alto (30).

b) Procedimientos guiados por catéter

Los procedimientos percutáneos guiados por catéter muestran resultados prometedores, ofreciendo una alternativa tanto eficaz como segura para pacientes con alto riesgo de sangrado (4,23). Sin embargo, no hay muchos estudios que comparen la eficacia de estos procedimientos entre sí, con la terapia trombolítica sistémica y con la anticoagulación.

Un metaanálisis publicado por Kuo y cols. en 2009 (31) incluyó 35 estudios aleatorizados sobre la efectividad de diferentes técnicas de terapia guiada por catéter en el tratamiento de la EP masiva, encontrando una tasa de éxito clínico del 87 %. Por su parte, el metaanálisis de 2018 de Avgerinos y cols. (32) encontró una tasa de éxito clínico del 81.3 %, mortalidad a los 30 días de 8 % y sangrado mayor de 6.7 % al usar trombólisis guiada por catéter en EP de riesgo alto. Por su parte, en EP de riesgo intermedio se evidenció una tasa de éxito clínico del 97.5 %, mortalidad a los 30 días de 0 % y sangrado mayor de 1.4 %.

Los metaanálisis de Kaymaz y cols. (33) en 2018, de Pei y cols. (33) en 2019 y de Wu y cols. (35) en 2020, estudiaron los desenlaces de trombólisis por catéter asistida por ultrasonido en pacientes con EP masiva y submasiva, encontrando una disminución significativa de la presión media de la arteria pulmonar, la relación VD/VI y los índices de Miller y de Qanadli de carga trombótica. En particular Pei y cols. (34) reportaron una mortalidad intrahospitalaria de apenas 2.9 % en este grupo de pacientes, con una tasa de sangrado mayor de 5.4 %.

Los procedimientos percutáneos existentes en la actualidad permiten una trombólisis mecánica, una trombólisis química *in situ* o la combinación de ambas técnicas (4,23,24). Las opciones para trombólisis mecánica incluyen trombectomía reolítica, por succión, por fragmentación y rotacional (4,14,22). Por su parte, la técnica combinada se hace usualmente por medio de un catéter asistido por ultrasonido como el EKOS® (23,36). En la Tabla 2 se encuentra un resumen de las técnicas más utilizadas.

Tabla 2. Técnicas más utilizadas para trombólisis percutánea en EP aguda

Técnica	Mecanismo de trombólisis	Dispositivo usado	Principio de acción
Fragmentación (23,24,36)	Mecánico	<i>Pigtail</i> de 5F	Catéter rota sobre eje central fragmentando el trombo
Reolítica (23,24)	Mecánico	<i>Angiojet</i> de 6F	Instilación de solución salina que fragmenta el trombo y se aspiran residuos por efecto Venturi
Succión (24,36)	Mecánico	<i>Greenfield</i> de 10F	Capa de succión que aspira el trombo
Trombectomía rotacional (23,24,36)	Mecánico	<i>Aspirex</i> 12F	Centro que rota a 40000 revoluciones por minuto fragmentando el trombo y creando presión negativa que aspira los residuos
Dirigida con catéter asistida por ultrasonido (35)	Mecánico y químico	EKOS®	Desestabilización de estructura de fibrina con ultrasonido que facilita penetración de rTPA <i>in situ</i>

La trombólisis por fragmentación se realiza usualmente con un catéter *Pigtail* de 5F. Se usa una guía central como eje de rotación para el catéter, que genera una fragmentación mecánica del trombo. Este método acarrea riesgo de embolismo en la circulación pulmonar distal, debido a que el trombo principal se rompe en fragmentos más pequeños. Este mecanismo de trombólisis ha demostrado tener una recanalización del 30 % con una supervivencia del 80 % (23,24,37).

La trombólisis reolítica se realiza usualmente con un catéter *Angiojet* de 6F. Este tiene doble lumen: por uno se instala solución salina a presión y por el otro se eliminan los detritos de la lisis del trombo. Al instilar solución salina a presión por un tubo que cambia de diámetro debido a la oclusión ejercida por el trombo, se produce un efecto *venturi* en el que la presión negativa resultante lleva a la aspiración de los detritos por el lumen del catéter. Lo anterior disminuye el riesgo de embolismo distal (23,24,37).

La trombólisis por succión se realiza usualmente con un catéter *Greenfield*, que cuenta con una capa de succión de 5 a 7 mm. Este catéter se inserta a través de la vena femoral y se avanza hasta el sitio del trombo para succionarlo. Tiene una eficacia de extracción del trombo de 76 % con una tasa de supervivencia a 30 días de 70 % (23,24,37).

La trombectomía rotacional se realiza usualmente con un catéter *Aspirex* de 12F. Este cuenta con un centro que rota a 40000 revoluciones por minuto, de manera que además de fragmentar el trombo, crea una presión negativa que succiona los residuos inmediatamente (23,24,37).

Por su parte, una de las alternativas más prometedoras para la realización de trombólisis fármaco-mecánica en EP aguda es el catéter EKOS®. Este cuenta con una unidad de control conectada a un catéter de infusión multilumen, un catéter de liberación inteligente de medicamento y un componente ultrasónico (35). Las ondas de ultrasonido se encargan de desestabilizar las estructuras de fibrina del trombo haciéndolo más permeable a los trombolíticos que se instilan por el catéter de liberación inteligente de medicamento (36). En 2015 Piazza y cols. (38) publicaron el estudio SEATTLE II, un ensayo clínico en pacientes con EP masiva o submasiva que recibieron tratamiento con el catéter EKOS®. Se encontró una disminución de la razón del diámetro de ventrículo derecho sobre el izquierdo a las 48 horas del procedimiento (1.55 vs. 1.13; diferencia media -0.42) y una disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar (51.4 vs. 36.9 mmHg) y del índice de Miller modificado (22.5 vs. 15.8) después del procedimiento. Ningún paciente presentó hemorragia intracraneana y el 10 % presentó sangrado mayor en los 30 días después del procedimiento. Lo anterior sugiere que la trombólisis con catéter EKOS® es eficaz y segura para los pacientes con EP masiva o submasiva.

Comparación entre los métodos de reperfusión y con la anticoagulación

Existen pocos estudios que comparen los diferentes métodos de reperfusión discutidos entre sí y con la anticoagulación en el tratamiento del EP aguda. En 2017 Jiménez y cols. (39) publicaron un metaanálisis en red sobre la eficacia y seguridad de los procedimientos de recanalización en EP aguda. No se encontraron

diferencias significativas en mortalidad por todas las causas con cualquiera de los procedimientos de recanalización y la anticoagulación. Por su parte, la trombólisis sistémica a dosis plena se asoció a un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor (OR 2.39; IC95 % 1.44-3.95) y hemorragia intracraneal (OR 3.66; IC95 % 1.13-11.86) (33).

En el análisis de área bajo la curva de clasificación acumulativa la trombólisis guiada por catéter se asoció a una menor probabilidad de muerte y la trombólisis en dosis reducida se asoció a una menor probabilidad de sangrado mayor. En general, la trombólisis en dosis reducida tuvo un mejor comportamiento con respecto a los desenlaces de eficacia y seguridad (38).

En 2021 se publicaron dos metaanálisis comparando la trombólisis dirigida por catéter con su administración sistémica. El de Pasha y cols. (40) incluyó 8 estudios observacionales y encontró que la trombólisis por catéter se asoció a una menor mortalidad intrahospitalaria (RR 0.52; IC95 % 0.40-0.68) y tasa

de hemorragia intracraneal (RR 0.66; IC95 % 0.47-0.94). Por su parte, el metaanálisis de Siordia y cols (41) incluyó únicamente pacientes con EP submasiva y encontró una reducción significativa en mortalidad a 30 días (OR 0.27; IC95 % 0.11-0.67) y a un año (OR 0.50; 0.28-0.89) con el uso de trombólisis por catéter, sin diferencias en sangrado mayor.

Recientemente se publicó también el ensayo SUNSET sPE (42) que comparó en 81 pacientes los desenlaces de trombólisis asistida por ultrasonido contra estándar dirigida por catéter, sin encontrar diferencias significativas entre los dos abordajes con respecto a reducción del trombo a las 48 horas medida usando score de Miller en un control tomográfico.

Si bien el cuerpo de evidencia que se ha construido en los últimos años sobre los métodos de perfusión dirigidos por catéter muestra sus beneficios, aún hacen falta más estudios para seguir comparándolos y posicionándolos como una alternativa importante en el tratamiento de la EP aguda (39).

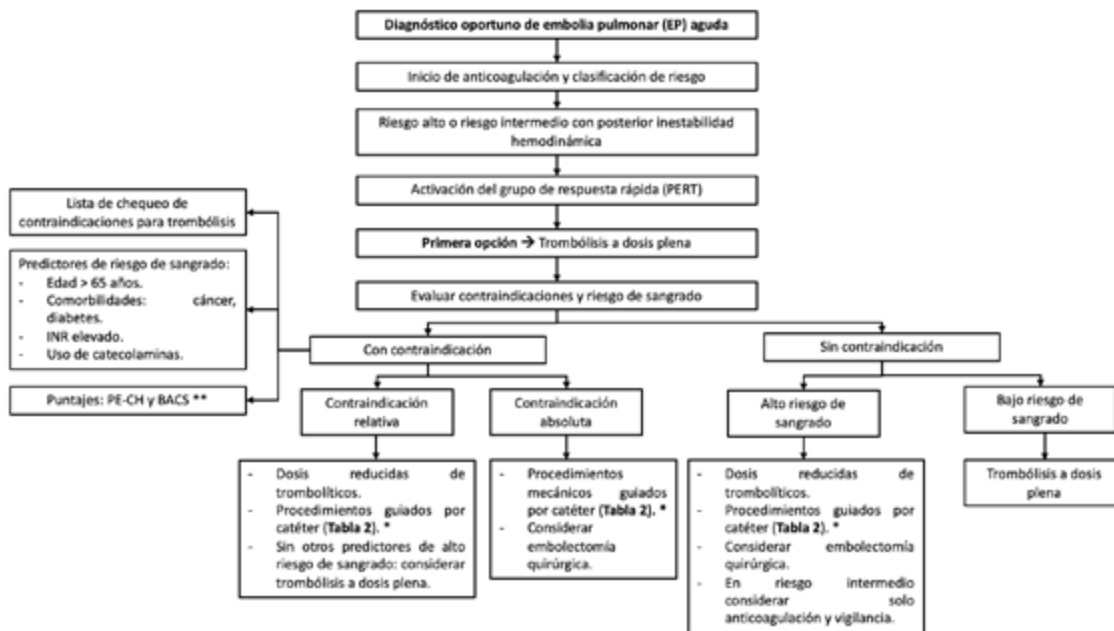


Figura 1. Algoritmo para el uso de estrategias de perfusión en el paciente con EP aguda

* La elección del procedimiento guiado por catéter debe tomarse evaluando disponibilidad y experiencia del personal médico.

** Se considera alto riesgo de sangrado un puntaje PE-CH ≥ 5 puntos o BACS > 3 puntos.

Conclusiones

En el escenario agudo de la EP la terapia trombolítica juega un papel destacado, con indicación clara en el grupo de riesgo alto y controversial en el de riesgo intermedio. El riesgo de sangrado constituye el principal problema de la trombólisis y, frente a él, han surgido alternativas como el uso de dosis reducidas de trombolíticos de forma sistémica o los procedimientos guiados por catéter, con resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad. En la Figura 1 se propone un algoritmo para la toma de decisiones con respecto al uso de estrategias de reperfusión en embolia pulmonar aguda. Idealmente las decisiones sobre el uso de terapia trombolítica en EP aguda deben ser tomadas por grupos interdisciplinarios de respuesta rápida (PERT) (43,44).

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

Disponibilidad de datos

No aplicable.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido con la concepción, diseño del trabajo, obtención, interpretación y análisis de datos, así como en la redacción y revisión del documento.

Fuentes de financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Referencias

1. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(2):129–38. PMID: 23940438; PMCID: PMC3718593.
2. Dennis R, De Arboleda MN, Rodríguez MN, Salazar MS, Posada PS. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia: Diferencias entre ciudades y especialidades. *Acta Médica Colomb*. 1996;21(2):55–63. ID: lil-183342.
3. Dennis R, Rojas MX, Molina Á, Roa J, Granados M, Londoño A, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar: Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPSCO). *Acta Medica Colomb*. 2008;33(3):111–6. ISSN 0120-2448.
4. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care*. 2018;6:16. doi: 10.1186/s40560-018-0286-8.
5. Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1660–7. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02381-1.
6. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis Compared With Heparin for the Initial Treatment of Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2004;110(6):744–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000137826.09715.9C.
7. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402–11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
8. Goldhaber SZ. PEITHO Long-Term Outcomes Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1545–8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.027.
9. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage. *JAMA*. 2014;311(23):2414. doi: 10.1001/jama.2014.5990.
10. Marti C, John G, Konstantinides S, Combesure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a

- systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(10):605–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218.
11. Zuo Z, Yue J, Dong BR, Wu T, Liu GJ, Hao Q. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):CD004437. doi: 10.1002/14651858.CD004437.pub6.
 12. Izcovich A, Criniti JM, Popoff F, Lu L, Wu J, Ageno W et al. Thrombolytics for venous thromboembolic events: a systematic review with meta-analysis. *Blood Adv.* 2020;4(7):1539-1553. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001513.
 13. Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD004437. doi: 10.1002/14651858.CD004437.pub4.
 14. Xu Q, Huang K, Zhai Z, Yang Y, Wang J, Wang C. Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):810–21. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.51.
 15. Gao G, Yang P, Liu M, Ding M, Liu G, Tong Y, et al. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;136(5):932–7. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.012.
 16. Cao J, Cao Y, Chen H, Gao W, Wang Y. Systematic review and meta-analysis for thrombolysis treatment in patients with acute submassive pulmonary embolism. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:275. doi: 10.2147/PPA.S56280.
 17. Liu Y, Lu Y, Song J, Li D, Liu H, Yang J, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for hemodynamically stable patients experiencing an acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134(1):50–6. doi: 10.1016/j.thromres.2014.04.007.
 18. Nakamura S, Takano H, Kubota Y, Asai K, Shimizu W. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1086–95. doi: 10.1111/jth.12608.
 19. Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, Agnelli G. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134(6):1265–71. doi: 10.1016/j.thromres.2014.10.004.
 20. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, Liu F, Yang Y, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;133(3):357–63. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.026.
 21. Chen H, Ren C, Chen H. Thrombolysis Versus Anticoagulation for the Initial Treatment of Moderate Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respir Care.* 2014;59(12):1880–7. doi: 10.4187/respcare.03197.
 22. Wang T-F, Squizzato A, Dentali F, Ageno W. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood.* 2015;125(14):2191–9. doi: 10.1182/blood-2014-08-559278.
 23. Naidu SG, Knuttinen M-G, Kriegshauser JS, Eversman WG, Oklu R. Rationale for catheter directed therapy in pulmonary embolism. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S320–8. doi: 10.21037/cdt.2017.08.14.
 24. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
 25. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of Major Hemorrhage Following Fibrinolysis for Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):127–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.117.
 26. Chatterjee S, Weinberg I, Yeh RW, Chakraborty A, Sardar P, Weinberg MD, et al. Risk factors for intracranial haemorrhage in patients with pulmonary embolism treated with thrombolytic therapy Development of the PE-CH Score. *Thromb*

- Haemost. 2017;117(02):246–51. doi: 10.1160/TH16-07-0588.
27. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997;80(2):184–8. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00315-9.
28. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and Safety of Low Dose Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator for the Treatment of Acute Pulmonary Thromboembolism. *Chest.* 2010;137(2):254–62. doi: 10.1378/chest.09-0765.
29. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the “MOPEIT” Trial). *Am J Cardiol. Excerpta Medica.* 2013;111(2):273–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
30. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International THrOmbolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost.* 2022;122(5):857-866.
31. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann L V. Catheter-directed Therapy for the Treatment of Massive Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis of Modern Techniques. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(11):1431–40. doi: 10.1016/j.jvir.2009.08.002.
32. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, Fish L, Toma C, Chaer M, et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(4):530–40. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.03.010.
33. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S et al. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(2):179-189. doi: 10.2174/1570161115666170404122535.
34. Pei DT, Liu J, Yaqoob M, Ahmad W, Bandali SS, Hamzeh IR et al. Meta-analysis of Catheter Directed Ultrasound-Assisted Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 2019;124(9):1470-1477. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.040.
35. Wu J, Chen H, Yu Y, Peng L, Li J, Liang H et al. Feasability of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism: A meta-analysis of case series. *Clin Respir J.* 2020;14(5):430-439. doi: 10.1111/crj.13155.
36. EKOS Corporation. EkoSonic MACH4 Endovascular Device Instructions for Use. EKOS corporation [s.f.]. Disponible en: https://www.btg-im.com/BTG/media/EKOS-Files/EKOS%20Instructions%20For%20Use/6998_B_IFU-EkoSonic-MACH4-PE-Peripheral.pdf
37. Aggarwal V, Nicolais CD, Lee A, Bashir R. Acute Management of Pulmonary Embolism (Internet). American College of Cardiology. 2017. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/10/23/12/12/acute-management-of-pulmonary-embolism>.
38. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation.* 2010;122(11):1124–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961136
39. Jimenez D, Martin-Saborido C, Muriel A, Zamora J, Morillo R, Barrios D, et al. Efficacy and safety outcomes of recanalisation procedures in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *Thorax.* 2018;73:464-471. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210040.
40. Pasha AK, Siddiqui MU, Siddiqui MD, Ahmed A, Abdullah A, Riaz I et al. Catheter directed compared to systematically delivered thrombolysis for pulmonary embolus: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;53:454-466. doi: 10.1007/s11239-021-02556-7.
41. Siordia JA, Kaur A. Catheter-Directed Thrombolysis versus Systemic Anticoagulation for Sub-

- massive Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2021;18(1):112-117. doi: 10.2174/1573403X17666210603114116.
42. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel J, McDaniel M, Rivera-Lebron BN et al. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(12):1364-1373. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.049.
43. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Teams. *Circulation.* 2016;133(1):98–103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015086.
44. Rodriguez-Lopez J, Channick R. The Pulmonary Embolism Response Team: What Is the Ideal Model? *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(01):051–5. doi: 10.1055/s-0036-1597561.

Efectos nocivos del cigarrillo electrónico para la salud humana. Una revisión

Harmful effects of electronic cigarette on human health. A review

Mariana Usuga David.¹

Resumen

El cigarrillo electrónico es un dispositivo electrónico capaz de liberar nicotina y algunas otras sustancias tóxicas y carcinogénicas, sin embargo, existen dispositivos que no generan nicotina llamados Sistemas Electrónicos Sin Suministro de Nicotina (SSSN). Fueron creados en el 2003 en China y posteriormente se ha ido comercializando en el resto del mundo con diferentes generaciones y marcas del dispositivo. En realidad, existe una falsa percepción frente a este cigarrillo, porque no se ve expuesto a los efectos dañinos que tiene el cigarrillo de tabaco, lo que aumenta su uso en población adolescente que además se ve atraída por la forma, los saborizantes y el color del dispositivo, volviéndolo incluso más aceptado socialmente. Además, existen países que aún no cuentan con políticas y normas para la comercialización del cigarrillo electrónico, razón por la cual su uso es cada vez mayor. El dispositivo se comercializa con la idea de que es una herramienta eficaz para dejar de fumar, pero en realidad faltan estudios que avalen dicha información. Es muy importante que los usuarios de dichos dispositivos conozcan y sean conscientes de las enfermedades atribuibles a los compuestos tóxicos de los cigarrillos electrónicos. Este artículo es una adaptación del trabajo de grado presentado para la Maestría en Drogodependencia de la autora.

Palabras clave: vapeo; riesgo a la salud; vapeo de nicotina; cigarrillo electrónico a vapor; control del tabaco; política del tabaquismo.

¹ Médica Magister en Drogodependencias; Fundación Universitaria San Martín. Facultad de Medicina.

Autor de correspondencia:

Mariana Usuga David
Correo electrónico:
usugamariana@gmail.com

Recibido: 27/07/2022

Aceptado: 05/04/2023

Abstract

The electronic cigarette is an electronic device capable of releasing nicotine and some other toxic and carcinogenic substances. However, they are devices that do not generate nicotine called SSSN. It was created in 2003 in China and has subsequently been marketed in the rest of the world, with different generations and brands of the device. There is a false perception of this cigarette, that it does not expose to the harmful effects of tobacco cigarettes, making it more socially accepted and increasing its use in the adolescent population, who are also attracted by the shape, flavors, and color of the device. In addition, some countries still do not have policies and regulations for the commercialization of electronic cigarettes, another reason for their increased usage. The device is marketed with the idea that it is an effective tool to quit smoking, but currently, more studies are needed to support this information. It is important that the users of such devices know and are aware of the diseases attributable to the toxic compounds of electronic cigarettes. This article is an adaptation of a degree work submitted for a master's degree in Drug Dependence by the author.

Keywords: Vaping; Health Risk; electronic cigarette; E-Cigarette Vapor; Tobacco Control; smock policy.

Introducción

Actualmente existe un aumento significativo mundial en el uso del cigarrillo electrónico particularmente en la población adolescente, tal vez porque se ven atraídos por su forma y diseño. Los saborizantes de los cigarrillos electrónicos se convierten en otro factor adicional para el aumento de su consumo, ya que la gran diversidad de sabores, aromas y líquidos en el cigarrillo proporciona más atracción para los jóvenes. Se ha documentado uso de cigarrillo electrónico en personas que no han tenido nunca un consumo previo de cigarrillo tradicional (1), es decir, personas que no tienen adicción a la nicotina y/o a otros componentes tóxicos del cigarrillo convencional, con la idea de que el cigarrillo electrónico no genera dependencia y es menos nocivo. Esto aumenta la prevalencia en el mundo para el uso de cigarrillo electrónico con una venta libre y sin aprobación de la FDA, sin embargo, se comercializa con una falsa idea para los usuarios de

dichos dispositivos; cabe resaltar que algunas marcas suministran información errónea con respecto a la cantidad de nicotina presente en cada cigarrillo, lo que los vuelve más tóxicos.

Debido al aumento del uso de estos dispositivos, se proyecta que para el 2023 las ventas de cigarrillos electrónicos superen a las ventas del cigarrillo tradicional. Otro problema actual es la poca información científica y válida para recomendarlo como herramienta eficaz para dejar de fumar en usuarios que no lo han logrado con las terapias de cese de tabaquismo convencionales. En los últimos años el cigarrillo electrónico se muestra como una alternativa para dejar de fumar cigarrillo convencional y lastimosamente esto generó un aumento en la exposición a nicotina en los adolescentes, comparado con el cigarrillo tradicional (2).

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científicas PubMed, Lilacs, revistas académicas y Google académico, seleccionando artículos publicados después del año 2010 y priorizando artículos de años más recientes. Se incluyeron artículos tipo revisión sistemática, narrativa, algunos estudios transversales y ensayos clínicos en inglés y en español y se utilizaron los términos Mesh para “tabaquismo”, “cigarrillo electrónico”, “efectos en la salud humana”, “regulación del cigarrillo electrónico”, cigarrillo electrónico y embarazo. Se excluyeron artículos en los cuales se detectaran sesgos en los estudios, datos no concluyentes, idiomas diferentes al inglés o español o no proporcionarían información sobre efectos del cigarrillo electrónico en la salud humana, que encaminara el objetivo de la revisión. Se tomó en cuenta información publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomendaciones realizadas por los *Centers for Disease Control* (CDC) y la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Además, se revisaron informes finales de la Academia Nacional de Ciencias de los EEUU con respecto a los efectos del cigarrillo electrónico y algunas alertas sanitarias publicadas en diferentes países sobre reportes de casos relacionados con el uso del dispositivo.

También se revisaron diferentes políticas sobre la

regulación del cigarrillo electrónico en varios países, las cuales serán citadas en el apartado de regulación del cigarrillo electrónico.

Historia

Los cigarrillos electrónicos conocidos también como *e-cigs*, *cigalikes*, *e-hookahs*, *mods*, *vape pens*, *vapes* o sistema de tanques (3), iniciaron como una alternativa al cigarrillo tradicional y fueron diseñados por el farmacéutico chino Hon Lik en el año 2000 y se introdujeron a China en 2003 (1,2). Inicialmente se llamaban *Ruyan*, que en chino significa “parecido a fumar”; estos no fueron diseñados como herramienta para dejar de fumar, como sí fueron los parches de nicotina, las gomas o las pastillas. Por el contrario, se crearon para que suministraran nicotina y evadieran las regulaciones (3), extendiéndose así por todo el mundo y para el 2007 se aumentó su comercio a muchos países (2). A finales de la primera década del siglo XXI ingresaron a Estados Unidos, Europa y Asia (4). Para el 2016 Estados Unidos, fabricaba alrededor de 250 marcas de estos cigarrillos (5).

Los cigarrillos electrónicos han tenido cambios respecto a su diseño, lo que hace que el usuario tenga más control sobre la concentración de nicotina, la composición del líquido y cómo éste se aeroliza o se vapea (6).

Los bolígrafos para vapeo son elementos parecidos a un cigarrillo convencional; se pueden parecer a un lapicero o a una USB, de hecho, JUUL es un dispositivo de cigarrillo electrónico portátil, plano y rectangular con un puerto recargable como una USB, tiene cartuchos o cápsulas que el usuario puede intercambiar y se llenan con el líquido del cigarrillo electrónico aromatizado (6). Fue introducido a mediados del 2015 en Estados Unidos y, para el 2018, fue el sistema de cigarrillo electrónico más vendido, con más del 70 % de las ventas en dicho país (6,7). JUUL fue creado por dos estudiantes ya graduados de la Universidad de Stanford, con el objetivo de producir una experiencia de vapeo más satisfactoria y similar a un cigarrillo convencional, aumentando más la cantidad de nicotina suministrada por el cigarrillo electrónico. Además, fueron capaces de crear un líquido que se podía vaporizar eficazmente con temperaturas más bajas (8). Probablemente el éxito en ventas de esta

marca de cigarrillo, se le atribuye a su diseño, que ha sido muy atractivo para los jóvenes.

En una encuesta realizada en el 2017, se reportó que el 8 % de los jóvenes entre los 15 a 25 años habían usado JUUL en el mes anterior a la encuesta (9).

Epidemiología

El uso de este dispositivo ha aumentado con rapidez, especialmente en adolescentes. Se puede decir que casi se triplicó su uso en el año 2011 y para el 2013 y 2014 se duplicó su consumo en dicha población (10). Desde 2011 a 2015 el uso de este dispositivo ha aumentado en un 900 % en los adolescentes y para el 2014 era el producto con nicotina más usado en esta población (9). Los usuarios de estos cigarrillos son personas que inician a fumar sobre todo niños y adolescentes, fumadores activos que desean dejar o disminuir el cigarrillo o fumadores habituales (11).

En el 2016, más de un billón de personas en el mundo fumaba cigarrillo. En Estados Unidos 34.3 millones (14 %) de adultos mayores de 18 años eran fumadores y 6.9 millones (2.8 %) eran usuarios de cigarrillo electrónico para el año 2017 (12). Las tasas de uso de dicho dispositivo fueron más altas en los jóvenes, con un aumento acelerado en dicha población (13). En Estados Unidos la tasa más alta de consumo de cigarrillo electrónico se vio en los usuarios de cigarrillos tradicionales con un 64.7 % y un tercio de usuarios del cigarrillo electrónico no eran fumadores de cigarrillo tradicional, lo que refleja el consumo alto en personas que no fuman (12). Realmente existe un porcentaje alto de jóvenes que usan cigarrillo electrónico y no tienen un consumo previo de tabaco (14).

El 0.3 % de los jóvenes en Estados Unidos usa cigarrillo electrónico sin nunca haber fumado (15); estudios longitudinales han reportado que el uso del cigarrillo electrónico aumenta el riesgo de iniciar consumo de cigarrillo tradicional entre adolescentes y jóvenes que nunca han fumado (16).

Si los jóvenes estadounidenses continúan fumando como lo están haciendo actualmente, se estima que 5.6 millones de la población actual menor de 18 años o uno de cada 13, morirá a temprana edad por una enfermedad relacionada con el tabaquismo (17).

En el 2018 el 43 % de los estudiantes de último año en Estados Unidos ya habían probado alguna vez el cigarrillo electrónico, lo que significa un 20 % más con respecto al uso de cigarrillos convencionales (2). En Estados Unidos un 20 % de las personas que fuman ha usado cigarrillos electrónicos alguna vez en la vida, y en Europa esta cifra es del 7.6 % (18). Datos de la *National Youth Tobacco Survey* del 2015, mostraron que el 27.1 % de los adolescentes de Estados Unidos alguna vez ha probado el cigarrillo electrónico; 13.5 % eran estudiantes de educación media y 37.7 % de secundaria. Un 5.3 % de los jóvenes de educación media eran usuarios activos del cigarrillo electrónico y el 0.6 % lo usaban frecuentemente (al menos un cigarrillo electrónico por 20 o más días en los últimos 30 días previos a la encuesta), cifras que aumentaron en estudiantes de secundaria, en quienes se encontró que el 15.5 % correspondía a usuarios actuales y un 2.5 % lo usaba con frecuencia (10).

En una encuesta realizada en el 2012 a 2013 a niños y adolescentes de París entre los 12 a los 19 años, se encontró que había aumentado en un 8.1 % el consumo de cigarrillos electrónicos y un 10 % de personas que no fumaban manifestó poder experimentarlo en un futuro (17).

Algunos estudios indican que los adolescentes sí tienen conocimiento y consciencia sobre el uso del cigarrillo electrónico, por ejemplo, en estudiantes de Rumania dicho conocimiento es del 93 % (18), en estudiantes de 12 a 18 años de Finlandia en el año 2013 fue 85 % (19) y en Canadá es hasta de un 43 % en personas entre 16 y 30 años (20). En las escuelas de Canadá se documentó que quienes habían usado el cigarrillo electrónico, fueron más propensos al uso del cigarrillo tradicional (21).

En general, la población tiene conocimiento sobre los cigarrillos electrónicos, por ejemplo, en Brasil y México las prevalencias de conocimiento son del 35 % y 24 % respectivamente para el uso del cigarrillo electrónico; en Australia, Estados Unidos y Países Bajos la prevalencia de conocimiento es de 66 %, 73 % y 88 % respectivamente (22). Con respecto a los países europeos las prevalencias para probar los cigarrillos

electrónicos también son altas. En el año 2013 la prevalencia fue de un 17 % en jóvenes de Finlandia entre los 12 y 18 años (19); para el mismo año, el 19 % de los jóvenes de 14 a 17 años en el nordeste de Inglaterra ya habían probado el cigarrillo electrónico (23). Para los años 2010 y 2011 hasta un 24 % de los jóvenes en Polonia entre los 15 a 19 años había probado el cigarrillo electrónico (24), 24 % en Irlanda y 25 % en Rumania (23).

En Colombia según el III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en población universitaria realizado en el 2016, se reportó un consumo estimado del 19.7 % en hombres y 13.9 % en mujeres universitarias, lo que refleja un consumo significativo en población joven, tal vez facilitado por la ausencia de regulación para el uso de este cigarrillo en el país (27).

El 16.6 % de los universitarios y 19.6 % de menores de 18 años ha usado alguna vez el cigarrillo electrónico (26).

Debido al aumento del uso de estos cigarrillos electrónicos, se proyecta que para el 2023 las ventas de estos cigarrillos superen a las ventas del cigarrillo tradicional (27).

Estructura del cigarrillo electrónico

El cigarrillo electrónico está compuesto por una batería que usualmente es recargable y una bobina de calentamiento, en la cual la cantidad de vapor depende de la temperatura, inclusive algunos dispositivos de nueva generación pueden modificarla. Tiene además una cámara vaporizante con una mecha que está en contacto con el líquido del cigarrillo electrónico y finalmente, la boquilla (28) (F). Los dispositivos de nueva generación tienen baterías más grandes, lo que hace que puedan calentar el líquido a temperaturas mayores y con ello pueden generar más liberación de nicotina y demás sustancias tóxicas que tienen el cigarrillo electrónico; lastimosamente esto aumenta los peligros de su uso ya que no están siendo regulados (29).



Figura 1. Comparación de un modelo de cigarrillo electrónico con cigarrillo convencional. Tomado de: Fox L. E-Cigs or Cigarettes? [Internet]. 2016 [citado el 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.flickr.com/photos/87735223@N02/25578538321/>

Los cigarrillos electrónicos contienen un líquido que se calienta, produciendo un aerosol que es inhalado o “vapeado” por el usuario (30). La mayoría de los cigarrillos electrónicos tienen un diseño parecido al cigarrillo tradicional, de tal manera que las personas experimenten un comportamiento visual, sensorial y conductual parecido al fumar un cigarrillo tradicional (31).

El aerosol del cigarrillo electrónico simula el humo del cigarrillo tradicional; una vez se hace una inhalación, el aerosol llega a los pulmones y una parte restante se exhala al medio ambiente (32).

En la actualidad existen tres generaciones de cigarrillos electrónicos, los de primera generación, similares a los cigarrillos tradicionales en forma y colores llamados también *cig-like*; los de segunda generación son lapiceros o dispositivos con tanque para el líquido, conocido como *eGo* y los de tercera generación son dispositivos modificables con tanque de mayor tamaño y conocidos *Mods* o *Vaper* (18).

La reciente generación de estos cigarrillos contiene entre 320 mg a 700 mg de tabaco molido que se calienta con una cuchilla térmica que es electrónica y permite 14 inhalaciones en seis minutos con una temperatura máxima de 350 grados centígrados, dejando el cigarrillo íntegro al finalizar (32). Las tres marcas comercializadas en 27 países para el año 2017 han sido “IQOS” de *Phillip Morris*, “GLO” de *British American Tobacco* y “PLOOM TECH” de *Japan Tobacco International* (33).

Con respecto a los compuestos incluidos en el cigarrillo electrónico se puede afirmar que tiene muchas sustancias potencialmente tóxicas y carcinogénicas de las cuales ya se ha documentado evidencia del daño que genera en la salud, por lo cual es importante que tanto población adolescente como adultos conozcan dichas sustancias y el daño potencial que genera en cada sistema (Tabla 1).

Tabla 1. Compuestos del cigarrillo electrónico

Componentes	Sustancias	Daño potencial
Tóxicos	Formaldehído, acetaldehído, acroleína, nanopartículas,	Acroleína: aumento riesgo cáncer de pulmón, asma y EPOC.
	Alcaloides de tabaco, solventes, acetona, benzaldehído y especies de oxígeno reactivas.	Formaldehído: aumenta la secreción de mucina.
Compuestos volátiles orgánicos	Tolueno y xileno.	
Metales	Cromo, aluminio, hierro, cobre, plata, zinc, estaño, magnesio, y arsénico.	Carcinogénico, tóxico para el sistema reproductor e inmune.
Saborizantes	Diacetil, 2,3 Pentanediona y acetoina y tiene más de 7000 líquidos, con distintos sabores.	Diacetil: bronquiolitis obliterante.
Drogas	Tadalafilo y Rimonabant.	
Compuestos tóxicos en el aerosol del cigarrillo	Glicol, glicerina, propilenglicol, nicotina.	Glicol: carcinogénico Glicerina vegetal: irritación, dolor de cabeza.
Sabores del cigarrillo electrónico	Aldehídos: vanilina, benzaldehído, berry/fruta, cinamaldehído, canela, damascenona, tabaco, alcohol bencílico, terpenos, pirazinas (café y chocolate), mentol, mentona, compuestos con sabor a menta, dulces y etil maltol.	Canela: Aumento en niveles de IL-8.
Hidrocarburos aromáticos Policíclicos	Antraceno y fenantreno y nitrosaminas específicas de tabaco.	Efectos carcinogénicos.

Fuente: Thiri3n-Romero I, P3rez-Padilla R, et al. (3); Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG et al. (14), Cheng T. (32); Chun LF, Moazed F, Calfee CS, et al. (34) y Hadwiger ME, Trehy ML, Ye W, Moore T, Allgire J, Westenberger B. (35).

Es importante tener en cuenta que algunos de estos saborizantes son utilizados en alimentos y algunos cosm3ticos y son regulados para estos usos, mas no est3 regulada la concentraci3n en el cigarrillo electr3nico y hasta el momento no se conoce el perfil de seguridad en el pulm3n cuando 3stos se usan de forma inhalada (36,37). La mayor3a de estos sabores son tabaco y menta, seguido por los sabores a frutas, postre y dulces, tambi3n incluye sabores alcoh3licos. por ejemplo. daiquiri, margarita y fresa. Todo esto hace que aumente m3s el consumo y con ello la adici3n a nicotina en poblaci3n joven que cada vez se ve m3s atra3da por este tipo de cigarrillos (38,39).

Efectos sobre la salud humana

Se puede decir que existe una menor exposici3n a algunos qu3micos con el uso del cigarrillo electr3nico (28), por ejemplo, al no quemar tabaco pueden ser considerados dispositivos con menor riesgo para la salud que los cigarrillos tradicionales (40). En el humo de tabaco hay m3s de 4000 compuestos t3xicos y carcinog3nicos que est3n ausentes en el electr3nico; este a su vez suministra nicotina, pero est3 libre de combusti3n por lo que se le atribuye menor riesgo cuando se compara con el cigarrillo tradicional (30). Los componentes t3xicos generados en el vapor

del cigarrillo electr3nico son de 9 a 450 veces m3s bajos en este dispositivo, comparado con el cigarrillo tradicional (41,42). Una sola inhalaci3n de cigarrillo de tabaco contiene $>1 \times 10^{15}$ (42).

Sistema pulmonar

Con respecto a los componentes t3xicos del cigarrillo electr3nico, se ha encontrado irritaci3n de las v3as a3reas, hipersecreci3n de moco, aumento de s3ntomas respiratorios en pacientes con asma, fibrosis qu3stica y enfermedad obstructiva cr3nica (3). En general, los pacientes con enfermedades pulmonares preexistentes pueden tener mayor obstrucci3n aguda de las v3as respiratorias tras la exposici3n del cigarrillo electr3nico (42).

Se ha reportado eritema e irritaci3n de la mucosa en usuarios de cigarrillo electr3nico que son previamente sanos y en casos m3s graves se ha encontrado da3o bronquial (43,44). Tambi3n se ha reportado aumento en los niveles de mucina, incluyendo niveles de mucina MUC5AC los cuales se relacionan con disminuci3n de la funci3n pulmonar en pacientes con EPOC y a su vez son un biomarcador de bronquitis cr3nica, lo que refleja que son un marcador de da3o en pacientes fumadores de cigarrillo electr3nico (43,45).

Los usuarios de cigarrillo electrónico tienen más aumento de las exacerbaciones por asma, la severidad y el control de estas (46-48). Existe mejoría en pacientes con enfermedades pulmonares como EPOC y asma cuando cambian el cigarrillo tradicional por el cigarrillo electrónico (49).

Vapear no mostró cambios importantes en medidas como peso corporal, monóxido de carbono exhalado y conteo de células sanguíneas (49). Sin embargo, existe un estudio realizado en Italia llamado ECLAT, que demostró que la concentración de monóxido de carbono, sí se ve disminuida en los usuarios de cigarrillo electrónico, cuando se mide el CO exhalado a dichos usuarios (31). La disminución en la fracción espiratoria de óxido nítrico, el aumento en la impedancia respiratoria y la resistencia de vías respiratorias es similar con el uso de cigarrillo tradicional (50).

Existe riesgo de bronquiolitis obliterante asociada al diacetil de los cigarrillos electrónicos y hay disminución de la capacidad pulmonar medida por el FEV 1 (36,51). Las partículas menores de 2.5 micrómetros de diámetro aumentan el riesgo de enfermedades cardíacas, de cáncer de pulmón y crisis de asma (51). Tanto el usuario del cigarrillo electrónico, como quien se expone de forma pasiva experimentan cefalea, tos seca e irritación de boca y garganta (48,52). El propilenglicol es un disolvente que está formado por la hidratación del óxido de propileno, el cual es un probable carcinógeno humano (53) y a su vez está asociado a infección en vías respiratorias superiores (54).

Se han detectado casos de neumonía lipóide exógena por inhalación de glicerina; el primer caso reportado fue en el 2012 (55). La glicerina vegetal se asocia a irritación de ojos, pulmones y esófago (56) y aunque se considera que es segura para el consumo oral, no se conoce su perfil de seguridad cuando se usa de forma inhalada (56). También hay casos de fibrosis pulmonar relacionada con algunos compuestos tóxicos del cigarrillo electrónico aparentemente seguros (57).

En la mayoría de casos, el daño pulmonar asociado al aerosol de los cigarrillos electrónicos se reporta a nivel del parénquima y las vías respiratorias inferiores (58). Se han encontrado varios tipos de neumonitis que incluyen lipóide, eosinofílica por hipersensibilidad e

intersticial, por uso constante del cigarrillo electrónico (59).

Se han reportado casos de neumotórax en personas con predisposición, lo que indica que existe alguna asociación entre el vapeo y el riesgo de neumotórax y/o enfisema pulmonar (59).

Por otro lado, el cigarrillo electrónico es usado para la inhalación de otro tipo de sustancias aparte de la nicotina, como fentanilo y cannabis, bien sea puras o mezcladas con otras sustancias, convirtiéndolo así en un vehículo para el consumo de sustancias psicoactivas (59,60). En un estudio de 2018, el 10.9 % de los estudiantes universitarios informó el uso del cigarrillo electrónico con marihuana en los últimos 30 días, mientras que para el 2017 este porcentaje fue del 5.2 % (61). El vapeo con cannabis puede ocasionar barotrauma, neumotórax espontáneo y enfisema bulloso, similar a fumar cannabis solo; la inhalación de marihuana en el vapeo posiblemente genere más presión negativa alveolar y daño en la membrana alveolo-capilar (61). Para enero de 2020, se reportaron 2668 casos de EVALI (Lesión Pulmonar Aguda por el Vapeo), 82 % de estos casos reportaron uso de tetrahidrocannabinol (THC) en el líquido del cigarrillo electrónico y, por esto, el CDC recomienda evitar el uso de cigarrillos electrónicos que contengan THC (58).

La evidencia muestra que algunos cigarrillos electrónicos contienen drogas recreativas como agonistas del receptor de cannabinoide, crack, cocaína, LSD y metanfetaminas (62).

Se investigó los síntomas clínicos de 53 vapeadores en Illinois y Wisconsin, en quienes se reportan síntomas gastrointestinales en el 81 %, síntomas constitucionales en el 100 % de los pacientes y respiratorios en el 98 %, con disnea y tos. El 69 % tenía hipoxemia, el 94 % tenía neutrofilia, un 55 % reportó aumento de las transaminasas, 15 pacientes fueron diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria, y la radiografía de tórax era anormal en la mayoría de los pacientes. En los pacientes a quienes se le realizó tomografía de tórax se encontraron hallazgos anormales como opacidades de vidrio esmerilado (63), todos estos hallazgos han sido encontrados en 25 estados más, por lo cual están siendo objeto de investigación por el CDC (64). Para

noviembre 5 del año 2019 se notificaron en el CDC 2051 casos de lesiones pulmonares asociadas al vapeo y fueron confirmadas 39 muertes (65).

Un estudio reciente en fumadores jóvenes sanos ocasionales y fumadores más severos de mediana edad, mostró que a los 15 minutos de estar expuestos al aerosol de un cigarrillo electrónico de 60 W se les alteraba el intercambio gaseoso, tuvieron reducción del flujo espiratorio y además tuvieron aumento en las concentraciones en sangre de la proteína específica de pulmón CC16, la cual es secretada por las células cercanas a los bronquios terminales, lo que entonces sugiere que el cigarrillo electrónico puede causar un daño agudo en las vías respiratorias pequeñas (66).

Sistema cardiovascular

Con respecto al sistema cardiovascular, estudios encontraron que fumar cigarrillo electrónico produce un ligero aumento de la presión arterial diastólica (67). No hay cambios en la presión arterial sistólica ni en la frecuencia cardiaca con el uso del cigarrillo electrónico, pero sí hay un aumento en el índice TEI (67), llamado también índice de rendimiento miocárdico, el cual es un parámetro que sirve para evaluar el rendimiento ventricular global, siendo muy útil para estudiar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos (68). La nicotina aumenta la rigidez arterial y altera la microcirculación (69), lo que sugiere que la nicotina de los cigarrillos electrónicos, se convierte en un factor de riesgo cardiovascular.

Sistema inmune

El vapor del cigarrillo electrónico aumenta los procesos inflamatorios, el estrés oxidativo y genera necrosis y apoptosis (70,71). En algunas investigaciones con células in vitro se han descrito algunos efectos de los cigarrillos electrónicos como citotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación de las células, aumento de roturas de cadenas de ADN y muerte celular. Hay disminución de la supervivencia clonogénica en líneas celulares epiteliales normales; se ha descrito carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, desregulación de la expresión génica, promoción de la infección por rinovirus humano y pérdida de la barrera endotelial pulmonar (71). Además, los metales y sustancias como

el formaldehído y la acroleína presentes en el aerosol del cigarrillo electrónico pueden inducir disfunción endotelial y estrés oxidativo (72).

En un estudio reciente se demostró que el diacetil, la pentanediona y otros aromatizantes encontrados en el cigarrillo electrónico como la acetoína, diacetil y malta generan una respuesta proinflamatoria en las células epiteliales de los pulmones y en los fibroblastos pulmonares, disminuyendo rápidamente la resistencia en las células epiteliales de los bronquios, generando deterioro de la respuesta inflamatoria (73).

Estudios en humanos han demostrado que el vapeo altera los genes de la mucosa nasal, los niveles y la expresión de más de 200 proteínas del epitelio bronquial asociadas con la funcionalidad de la membrana, esto posiblemente se le atribuye al propilenglicol y la glicerina vegetal presente en el cigarrillo electrónico; existe además una alteración en la homeostasis de los lípidos pulmonares atribuibles a compuestos tóxicos del cigarrillo electrónico (44,73).

Sistema bucal

Un estudio transversal realizado con 65528 adolescentes en el año 2016 evaluó la asociación del uso del cigarrillo electrónico y la salud oral de los adolescentes, encontrando que existe una posibilidad significativamente mayor de padecer dolor en la lengua o en el interior de la mejilla, y fractura de los dientes en los usuarios que fuman cigarrillo electrónico (74).

Pareciera que es la nicotina el principal factor causal de los daños a nivel dental como las fracturas o los dientes agrietados, por otro lado, la exposición de las células de la pulpa dental a la nicotina ocasiona una respuesta inflamatoria que puede inclusive progresar a necrosis pulpar (75). La nicotina ayuda con el crecimiento de biofilm del *Streptococcus mutans* lo que lleva a el aumento de caries (76). Sin embargo, los autores dejan claro que, por ser un estudio transversal, debemos interpretar los resultados con cuidado ya que realmente existen otras variables que pueden influir como, por ejemplo, la higiene oral y la dieta de las personas, los cuales son factores que además pueden afectar negativamente la salud oral y son importantes en la formación de caries dental.

Sistema tegumentario

Se han reportado quemaduras en piernas, áreas genitales, boca, cara y manos, debido a explosión de la batería (77). Los modelos más nuevos de cigarrillos electrónicos tienen una batería que contiene iones de litio, a la cual se le han atribuido lesiones por explosión en los últimos años (78).

Entre los años 2009 y 2016 en Estados Unidos se reportaron 195 informes de lesiones por explosión de los cigarrillos electrónicos, de las cuales 29 % fueron severas (79). La mayoría de los accidentes reportados fueron por autoexplosión del dispositivo, se reportaron más casos en hombres, con lesiones en muslos y en manos.

El cigarrillo electrónico expone a riesgos de accidentes tanto a adultos como a niños, tal vez porque se subestima la toxicidad debida a componentes tóxicos como la nicotina, el propilenglicol y el cannabis (80).

Anteriormente la dosis fatal de nicotina reportada en 1969 (81) era de 60 mg y fue basada en estudios en ratones, pero ahora estudios más recientes sugieren que la dosis letal está entre 0.5 a 1 gr (82).

Es importante tener en cuenta que la mezcla de nicotina y propilenglicol que tiene el líquido del cigarrillo electrónico, lleva a una intoxicación que produce una acidosis láctica, con elevación del anión Gap y por otro lado la intoxicación aguda por nicotina puede llevar a depresión del sistema nervioso central e insuficiencia respiratoria, la cual se debe de intervenir en las primeras tres horas de la intoxicación (83).

Sistema nervioso central

Las especies reactivas de oxígeno se han asociado con trastornos neurodegenerativos, déficit sensorial, enfermedades psiquiátricas y enfermedades cardiovasculares (84). En un estudio en ratones se demostró que la nicotina activa ciertas regiones en el cerebro como la amígdala, produciendo convulsiones, que se confirma con la presencia de convulsiones en la intoxicación aguda por nicotina, lo cual reafirma esta hipótesis (85). Los casos reportados de convulsiones sugieren entonces que el vapeo se asocia a su aparición, bien sea por la nicotina o por el propilenglicol presente

en el cigarrillo electrónico. Por otro lado, el glicerol induce a alteración del ritmo circadiano (86).

Hay disminución en la reducción del funcionamiento psicomotor debido al etanol encontrado en el líquido del cigarrillo electrónico; un estudio mostró que el 71 % de las marcas de cigarrillo electrónico tenía etanol en su líquido (86). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos tienen efectos carcinogénicos, respiratorios, inmunológicos y reproductivos (87).

Nicotina del cigarrillo electrónico

La nicotina es un estimulante del sistema nervioso central y periférico, responsable de la adicción a los productos de tabaco; su inhalación puede causar mareo, náuseas o vómito, en la piel puede generar reacciones tóxicas y se debe tener en cuenta que algunos cartuchos tienen alta concentración de nicotina lo que puede aumentar más el riesgo de toxicidad (72). Es importante considerar que hay factores que pueden aumentar los niveles de nicotina en el cigarrillo electrónico, por ejemplo, la generación del dispositivo, la experiencia del usuario y el patrón de inhalación, Estos son factores pueden aumentar la calefacción del cigarrillo, lo que a su vez modifica la composición del aerosol y hace que se aumenten los niveles de nicotina, formaldehído, acetoína, acetaldehído y compuestos de carbonilo cuyo resultado final es el aumento de su toxicidad (1,88,89).

La nicotina produce aumento de la frecuencia cardiaca, del trabajo del miocardio y de la demanda de oxígeno; favorece además la agregación plaquetaria y la vasoconstricción coronaria (88). Se considera una sustancia cocarcinogénica, aumentando el riesgo de cáncer de orofaringe y de páncreas, ya que inhibe la apoptosis celular y estimula la proliferación celular (90).

La cantidad de nicotina presente en los cigarrillos está determinada por la carga de los cartuchos o la concentración del líquido con que sean recargados, que es aproximadamente entre 0-36 mcg. Es importante aclarar que el nivel de nicotina que aparece en las etiquetas de los cigarrillos electrónicos a menudo es muy diferente a los valores medidos posteriormente, (91) (92) y esta concentración varía acorde a las marcas de los cigarrillos electrónicos (32). El contenido de

nicotina según las pautas de la Asociación Americana de Estándares de Fabricación del líquido del cigarrillo electrónico, debe ser más o menos el 10 % de lo que diga en la etiqueta (93). Se han notificado casos de intoxicación sobre todo en niños en quienes la ingesta mayor a 6 mg puede ser letal (94).

Los fetos de primates que fueron expuestos a cigarrillos electrónicos que contienen nicotina presentaron alteración de la actividad sináptica, disminución del neurodesarrollo y cambios prematuros en la replicación celular (95). En países como India, Suecia y Estados Unidos, se ha reportado mayor tasa de parto prematuro, apnea neonatal y muerte fetal, tras la exposición al cigarrillo electrónico. Por otro lado, la exposición a nicotina así sea vía dérmica, disminuye el coeficiente intelectual y el desempeño escolar (95).

Los receptores nicotínicos de acetil colina (nAChE) son canales iónicos activados por ligandos que se expresan en las vías respiratorias; estos receptores pueden regular la proliferación celular e inhibir la apoptosis (96) y una proliferación incontrolada de células es un precursor de cáncer.

Por otro lado, la nicotina aumenta la rigidez arterial y altera la microcirculación (69), lo que sugiere que la nicotina de los cigarrillos electrónicos, se convierte en un factor de riesgo cardiovascular. En definitiva, la nicotina de los cigarrillos electrónicos tiene efectos farmacológicos demostrados en cualquier órgano donde se exprese el receptor nAChR, aumentando así la inflamación de las vías aéreas, la susceptibilidad a las infecciones y el riesgo de desarrollar EPOC o cáncer de pulmón (6).

Regulación del cigarrillo electrónico

La Academia Nacional de Ciencia, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos, la Sociedad española de Neumología y Cirugía y el grupo de abordaje de tabaquismo insisten en la necesidad de la regulación del cigarrillo electrónico para poder determinar su eficacia y seguridad (95). La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) emitió una norma para regular la fabricación, distribución y la comercialización de todos los productos de tabaco, entre los cuales se incluye los cigarrillos electrónicos; adicionalmente, la norma restringe las ventas a los jóvenes (97).

La FDA advierte que los cigarrillos electrónicos deben ser clasificados como dispositivos de suministro de drogas similares a la nicotina, y por este motivo aun no son aprobados. Incluso más de 60 países en el mundo han regulado o prohibido su uso. El 24 de abril del 2018 la FDA le solicitó a la compañía que fabrica los dispositivos JUUL documentos sobre sus estrategias de ventas, marketing, impacto a la salud pública y los efectos adversos relacionados con el cigarrillo electrónico (98). De esta manera, la compañía cambió su marca y ahora ofrece solo tres sabores *virginia tobacco*, *classic tobacco* y *mentol*, todo esto con el fin de que fueran menos atractivos para los jóvenes (29).

La Organización Mundial de la Salud reitera que no hay evidencia científica para validar el uso de estos dispositivos como estrategia para dejar de fumar, además ha prohibido su uso en población joven, les prohíbe a los fabricantes que los comercialicen con la intención errada de que sirvan como estrategia para dejar de fumar (99). Además, invita a las partes del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMTC) a considerar la posibilidad y o necesidad de prohibir o regular los sistemas electrónicos administradores de nicotina y los sistemas similares sin nicotina (SEAN y Los SSSN) (98).

En Australia se prohíbe la importación de cartuchos que tengan nicotina. En Brasil la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) prohíbe las ventas, la publicidad y la importación de cigarrillos electrónicos hasta que no tengan evidencia de su seguridad, así como en Uruguay y Turquía (94,99). Lo mismo sucede en Japón, Canadá, México, Bahréin, y Panamá. En Estados Unidos se aprobó un documento en el año 2010 llamado *Prevent All Cigarette Trafficking Act (PACT Act)* el cual busca restringir la compra por internet a menores de edad, prohíbe el uso de cigarrillo electrónico en lugares libres de humo de tabaco y aplica el impuesto establecido por la ley (100). Desde el 2010 en Chile los cigarrillos electrónicos deben someterse a la regulación de los productos farmacéuticos, tener registro sanitario y el uso debe ser como medicamento para reducir o moderar el hábito de fumar (101).

Desde el 2014 la legislación *European Union Tobacco Products Directive* asumió el cigarrillo electrónico como un dispositivo derivado del tabaco, por lo cual regula las ventas con una edad mínima de 18 años, obliga a

que el etiquetado informe sobre los ingredientes que tiene el CE, así como el riesgo asociado a la adicción a la nicotina; limita la publicidad y coloca como límite de concentración máxima de nicotina de 20mg/ml para todos los dispositivos que se comercializan en Europa (100). En Francia está prohibido el uso del cigarrillo electrónico en espacios públicos desde el 2013 (20).

La Agencia de Salud Pública de Inglaterra (PHE) declaró en el año 2015 que los cigarrillos electrónicos son 95 % menos dañinos cuando se comparan con los convencionales y lo recomienda a aquellos fumadores que desean dejar el tabaquismo (102).

En Colombia la alerta sanitaria del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) afirma que no está aprobado el uso de cigarrillo electrónico como dispositivo que ayude a dejar de fumar; no aconseja su uso y no es posible certificarlo como un dispositivo que no requiere registro y sus efectos aún están siendo investigados (103). Incluso, hay una alarma sanitaria que se publicó en el 2019 (005-10) la cual advierte sobre la comercialización de dichos dispositivos e informa que no hay autorización para éstos (103) y en el oficio 300-40062010 se informa que no darán certificación a los cigarrillos electrónicos de que no requieren registro sanitario, ya que se considera que no hay suficiente información sobre estos dispositivos y sus posibles consecuencias sobre la salud humana (104).

Actualmente Colombia no cuenta con una normativa que regule los SEAN y los SSSN (98). El 21 de octubre de 2019 el Ministerio de Salud y Protección Social publicó la circular externa 32, la cual da directrices de alerta, instrucciones y recomendaciones relacionadas con los efectos nocivos del uso de sistemas electrónicos de administración de nicotina y sin suministro de nicotina (105).

En Colombia los SEAN y los SSSN deben ser regulados por las instancias competentes, dado que no hacerlo implicaría desconocer el principio de precaución de la salud pública, definido como: “La existencia de indicios fundados de una posible afectación grave de la salud de la población, aun cuando hubiera incertidumbre científica sobre el carácter del riesgo, determinará la cesación, prohibición o limitación de la actividad sobre la que concurren” (98).

Existen cuatro opciones de política para la regulación de dichos dispositivos:

1. Regulación de los SEAN, los SSSN y similares como productos sucedáneos del tabaco, en el marco de la legislación vigente.
2. Regulación de los SEAN y similares como medicamentos para la cesación tabáquica.
3. Regulación específica para los SEAN y los SSSN y similares como productos de consumo humano.
4. Prohibición total para la fabricación, exportación, importación, comercialización, uso, consumo, publicidad, promoción y patrocinio de los SEAN, los SSSN y similares (98).

En 68 países se ha implementado distintas políticas para el uso y regulación del cigarrillo electrónico adoptando las políticas mencionadas anteriormente; se encontró que en el 2016 el 19 % implementó la opción de política #1, el 6 % lo reguló como medicamento, un 26 % adoptó la política #3, el 4 % se acogió a la política 4, y el 51 % implementó la opción #1 pero en combinación con otras políticas (98). Los países mencionados son: Costa Rica, República Checa, Dinamarca, Ecuador, Estonia, Francia, Italia, Malasia, Noruega, Eslovaquia, España, Reino Unido, Argentina, Australia, Bahréin, Bélgica, Brasil, Brunei Darussalam, Camboya, Canadá, Grecia, Islandia, Irlanda, Jamaica, Japón, Jordán, Kuwait, Latvia, Líbano, Mauricio, México, Nueva Zelanda, Nicaragua, Omán, Panamá, Qatar, Arabia Saudita, Seychelles, Singapur, Sur África, Surinam, Suiza, Tailandia, Turquía, Ucrania, Emiratos Árabes Unidos, Austria, Croacia, Estonia, Hungría, Islandia, Jordania, Nepal, Togo, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Alemania, Lituania, Malta, Portugal, Filipinas, Estados Unidos, Fiji, Honduras y Corea (98).

¿Puede ser una herramienta para dejar de fumar?

No hay estudios que afirmen que pueda ser una herramienta eficaz para dejar de fumar. Un informe de la Academia Nacional de Ciencias (NSA) identificó que la evidencia para afirmar que el cigarrillo electrónico sea efectivo como estrategia para dejar de fumar aún es insuficiente, a diferencia de las terapias de reemplazo de nicotina, que además de estar aprobadas por la FDA sí han demostrado ser efectivas para ayudar a dejar de fumar en usuarios de cigarrillo tradicional y no generan tanta dependencia como sí lo hace el cigarrillo

electrónico (42). Se debe tener en cuenta que cualquier dispositivo y/o sustancia que libere nicotina ayudará a disminuir los síntomas de abstinencia ocasionados por la adicción que se genera a la nicotina, pero se puede considerar como una herramienta para ayudar a dejar de fumar, debido a que si el dispositivo genera nicotina y el usuario tiene un alto uso, lo que cambia es la dependencia del cigarrillo tradicional al cigarrillo electrónico, ya que mientras exista alto consumo de nicotina, la adicción por esta siempre estará presente. Algunos estudios dicen que hay fumadores activos que disminuyen el consumo de cigarrillo, pero realmente la evidencia científica es de baja calidad y presenta sesgos importantes (104).

Por el contrario, sí se puede afirmar que hay usuarios de cigarrillo electrónico que nunca han fumado y/o no tienen intenciones de ser fumadores pero que empiezan a fumar con el uso de este dispositivo.

Existen estudios que demuestran que jóvenes y adultos jóvenes empiezan el consumo de nicotina a través del uso de los cigarrillos electrónicos, lo que aumenta el riesgo de fumar cigarrillo en el futuro y de empezar con la adicción a la nicotina. Hay datos publicados en el 2015 en los que se informa que gran parte de la población joven está usando cigarrillo electrónico y, de estos, la mitad no son usuarios de cigarrillos tradicionales, lo que confirma más aun el uso de cigarrillo electrónico en población que nunca ha fumado (121).

Quizás la baja percepción de riesgo que tienen los adolescentes con respecto al uso de este dispositivo hace que este consumo sea cada vez mayor, volviéndolos rápidamente adictos a la nicotina, lo que a su vez propicia un inicio temprano del consumo del cigarrillo tradicional. Debido a que el cerebro de un adolescente es un cerebro aún muy inmaduro lo predispone a pasar rápidamente de un simple uso experimental a una dependencia física y psicológica a la nicotina y si a esto se le suma la poca regulación del cigarrillo electrónico en muchos países, incluyendo a Colombia, donde lastimosamente no hay políticas que regulen el uso, las ventas, la publicidad, etc., el uso de este dispositivo será un problema de salud pública importante para nuestro país con las consecuencias, costos y muertes que esto acarrea.

Cigarrillo electrónico y embarazo

Realmente no hay estudios que evalúen los efectos reproductivos del uso de cigarrillo electrónico en gestantes (108); a pesar de su prevalencia, aun no se cuenta con datos sobre los efectos en la salud reproductiva de la mujer, ni los efectos en el feto tras la exposición del cigarrillo electrónico (109).

La Academia Nacional de Ciencias de los EE. UU. concluyó en su informe del 2018 que poco se conoce sobre los efectos nocivos del cigarrillo en el embarazo. Un informe de la academia (110) llegó a dos conclusiones: no existe evidencia sobre si los cigarrillos electrónicos tienen o no consecuencias en el embarazo y, no existe evidencia suficiente sobre si el uso en gestantes afecta el desarrollo del feto.

Estudios en animales han demostrado que la exposición prenatal a la nicotina afecta la vascularización de la placenta, lo que genera una disminución del área de la decidua y zona de unión, también hay disminución en la expresión y producción de factores angiogénicos que lleva a una diferenciación limitada de trofoblastos y expresión de los receptores placentarios de acetilcolina nicotínicos (108). La exposición intrauterina a la nicotina en modelos animales se asoció a desenlaces adversos en el sistema cardiovascular, pulmonar y en el cerebro. A nivel pulmonar se encontró disminución en la superficie, peso y volumen de los pulmones y hallazgos como enfisema; se encontró alteración en las vías serotoninérgicas, dopaminérgicas y de norepinefrina lo que a su vez lleva a alteración cognitiva y conductual en la descendencia (111).

La administración de nicotina durante el embarazo altera la expresión del transportador de serotonina en el prosencéfalo de la descendencia en el día 22 de la vida postnatal (109); también se demostró que los niveles de norepinefrina se disminuyen en el día tres posnatal (112). Los efectos de la nicotina en útero han sido demostrados inclusive hasta el día 60 posnatal en modelos de ratas, en quienes se encontraron cambios histopatológicos en el cerebelo y en el hipocampo tras la exposición (113).

En estudios de ratas en estado de gestación expuestas al cigarrillo electrónico se encontró que tenían

una alteración en la metilación del DNA, lo que posiblemente se asocie con restricción del crecimiento intrauterino y enfermedades crónicas en la adultez (114). A nivel metabólico, la demostración en modelos de ratas que la exposición a nicotina lleva a un aumento de la presión arterial en la vida adulta, genera un aumento de peso en la vida posnatal y acumulación de grasa a nivel perivascular (115). Existe riesgo de tener una predisposición a la diabetes, asociado a la disminución en la insulina sérica que se demostró en la descendencia de estos animales (108, 116).

Los estudios en animales han servido para demostrar que la exposición a nicotina in utero, produce efectos adversos a nivel metabólico, en el sistema pulmonar, neurológico y cognitivo (109). Se ha demostrado que existe disminución en la fertilidad de la descendencia femenina (107,118), junto con mayores riesgos de defectos a nivel cardíaco (119).

Conclusión

Luego de revisar varios artículos sobre los efectos del cigarrillo electrónico se concluye que además de la nicotina, sustancia responsable de la adicción al cigarrillo, se identifican otros compuestos tóxicos y carcinogénicos responsables de los daños en diferentes sistemas del cuerpo humano a los que se le atribuyen varios tipos de cáncer, enfermedades pulmonares y afectación del sistema cardiovascular, responsable incluso de muertes a causa del uso de dicho dispositivo. Además, los distintos saborizantes del cigarrillo electrónico hacen que aumente el consumo en toda la población, pero principalmente en los adolescentes, lo que debe obligar al sistema de salud pública a implementar políticas urgentes para la regulación y uso de dicho dispositivo. Existen varios países que ya tienen una regulación de este cigarrillo, incluso ya lo tienen catalogado como producto sucedáneo del tabaco y aplican las leyes para este, pero lastimosamente Colombia continua sin políticas que regulen dicho dispositivo, lo cual es un grave problema para nuestro sistema de salud.

Discusión

Actualmente existe una falsa idea de la seguridad de los cigarrillos electrónicos y son vendidos como un dispositivo inofensivo porque el usuario no se ve

expuesto a los componentes tóxicos liberados por la combustión que genera el humo del cigarrillo convencional, aunque ya existe evidencia de las enfermedades y ciertos tipos de cáncer atribuibles a los componentes tóxicos del cigarrillo electrónico. Es importante tener una regulación más estricta de las ventas de este cigarrillo, de lo contrario, el aumento en adolescentes y en personas que nunca han fumado crecerá exponencialmente, incrementando los costos para la salud pública a nivel mundial. Siguen siendo necesarios más estudios para recomendar su uso o no como terapia para cese de tabaquismo; por el momento debemos continuar con terapias aprobadas por la FDA y la invitación es a continuar investigando sobre los demás efectos deletéreos que puede ocasionar el uso de dicho dispositivo a largo plazo.

Es importante mencionar los casos de lesión pulmonar asociados al uso de cigarrillos electrónicos o vapeo (EVALI), lo cual está ocasionando casos de neumonías con insuficiencia respiratoria severa, incluso llevando a la muerte a personas usuarias de dichos dispositivos. Esto, debido a que en muchas ocasiones además de nicotina se usan otras sustancias como tetrahidrocannabinol, saborizantes y demás compuestos tóxicos y adictivos responsables del daño pulmonar asociado al uso de estos cigarrillos y o del vapeo (117).

EVALI produce en el 95 % de los pacientes tos, dolor en el pecho y dificultad respiratoria; un 85 % de ellos puede experimentar fiebre, pérdida de peso y escalofríos y el 77 % presenta dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea. Se describe que aproximadamente a las dos semanas puede empeorar el cuadro clínico generando taquicardia, taquipnea e hipoxemia que obliga a la necesidad de soporte de oxígeno o inclusive ventilación mecánica en casos graves con insuficiencia respiratoria aguda.

Es importante resaltar que el diagnóstico de EVALI sigue siendo un diagnóstico de exclusión en pacientes que se presenten con dichos síntomas y tengan además el antecedente de uso de cigarrillo electrónico y/ o vapeo con nicotina o THC (118).

En el momento se está investigando sobre la genotoxicidad asociada al uso del cigarrillo electrónico probablemente porque el usuario está expuesto a

especies reactivas de oxígeno que generan estrés oxidativo, alteran la proliferación celular y el metabolismo de las células, lo que finalmente se traduce en el daño sobre el material genético, bien sea ADN o ARN; sin embargo, faltan más estudios para confirmar dicha teoría (119) (120).

Agradecimientos

Dr. Francisco Luis Ochoa Jaramillo
MD. Mg Epidemiología

Referencias

1. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(8):788. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1488
2. Gómez-Restrepo C, Cabarique Méndez CA, Marroquín A, Botero-Rodríguez F, Leal A. Con respecto al día mundial sin tabaco, ¿los cigarrillos electrónicos pueden afectar la salud y la salud mental? *Rev Colomb Psiquiatr.* 2019 Jul;48(3):131-2. doi: 10.1016/j.rcp.2019.06.001
3. Thirión-Romero I, Pérez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Gutiérrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and «low-risk» tobacco. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr.* 2019;71(1):17-17-27. doi: 10.24875/RIC.18002616
4. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine Levels in Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(1):158-66. doi: 10.1093/ntr/nts103
5. Herzog B, Kanada P. Nielsen: Tobacco All Channel BiWeekly Data Thru 11/17 [Internet]. 2018. Disponible en: <https://athra.org.au/wp-content/uploads/2018/12/Wells-Fargo-Nielsen-Tobacco-All-Channel-BiWeekly-Report-Period-Ending-11.17.18.pdf>
6. Gotts JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ.* 2019;366. doi: 10.1136/bmj.l5275
7. King BA, Gammon DG, Marynak KL, Rogers T. Electronic Cigarette Sales in the United States, 2013-2017. *JAMA.* 2018;320(13):1379-80. doi: 10.1001/jama.2018.10488
8. Huang J, Duan Z, Kwok J, Binns S, Vera LE, Kim Y, et al. Vaping versus JUULing: how the extraordinary growth and marketing of JUUL transformed the US retail e-cigarette market. *Tob Control.* 2019;28(2):146-51. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054382
9. Willett JG, Bennett M, Hair EC, Xiao H, Greenberg MS, Harvey E, et al. Recognition, use and perceptions of JUUL among youth and young adults. *Tob Control.* 2019;28(1):115-6. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054273
10. Baca MC. How two Stanford grads aimed for Big Tech glory and got Big Tobacco instead. *Washington Post* [Internet]. 2019 [citado 12 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/technology/2019/09/04/how-two-stanford-grads-aimed-big-tech-glory-got-big-tobacco-instead/>
11. Schaller K, Ruppert L, Kahnert S, Bethke C, Nair U, Pötschke-Langer M. Electronic Cigarettes – An Overview [Internet]. Heidelberg: German Cancer Research Center (DKFZ). 2013 [citado el 4 de mayo de 2023]. (Red Series Tobacco Prevention and Tobacco Control). No: 19. Disponible en: http://www.asat.org.ar/images/comunidad/publicaciones/e-cigarettes_german_cancer_center.pdf
12. Wang TW. Tobacco Product Use Among Adults - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018. doi: 10.15585/mmwr.mm6744a2
13. Gottlieb MA. Regulation of E-Cigarettes in the United States and Its Role in a Youth Epidemic. *Child Basel Switz.* 2019;6(3):1-6. doi: 10.3390/children6030040
14. Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Riggs NR, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA.* 2015;314(7):700-7. doi:

- 10.1001/jama.2015.8950
15. Zhu S-H, Zhuang Y-L, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ*. 2017;j3262. doi: 10.1136/bmj.j3262
 16. Barrington-Trimis JL, Urman R, Berhane K, Unger JB, Cruz TB, Pentz MA, et al. E-Cigarettes and Future Cigarette Use. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20160379. doi: 10.1542/peds.2016-0379
 17. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 [citado 11 de septiembre de 2020]. (Reports of the Surgeon General). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
 18. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2016 [citado 8 de noviembre de 2022]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538680>
 19. White J, Li J, Newcombe R, Walton D. Tripling use of electronic cigarettes among New Zealand adolescents between 2012 and 2014. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2015;56(5):522-8. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.01.022
 20. Dautzenberg B, Berlin I, Tanguy ML, Rieu N, Birkui P. Factors associated with experimentation of electronic cigarettes among Parisian teenagers in 2013. *Tob Induced Dis*. 2015;13(1):40. doi: 10.1186/s12971-015-0065-4
 21. Lotrean LM. Use of electronic cigarettes among Romanian university students: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):358. doi: 10.1186/s12889-015-1713-6
 22. Kinnunen JM, Ollila H, El-Amin SET, Pere LA, Lindfors PL, Rimpelä AH. Awareness and determinants of electronic cigarette use among Finnish adolescents in 2013: a population-based study. *Tob Control*. 2015;24(e4):e264-70. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051512
 23. Czoli CD, Hammond D, White CM. Electronic cigarettes in Canada: Prevalence of use and perceptions among youth and young adults. *Can J Public Health*. 2014;105(2):e97-102. doi: 10.17269/cjph.105.4119
 24. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, McHale P, Bennett A, Ireland R, et al. Associations between e-cigarette access and smoking and drinking behaviours in teenagers. *BMC Public Health*. 2015;15:244. doi: 10.1186/s12889-015-1618-4
 25. Goniewicz ML, Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics*. 2012;130(4):e879-885. doi: 10.1542/peds.2011-3448
 26. Thrasher JF, Abad-Vivero EN, Barrientos-Gutierrez I, Pérez-Hernández R, Reynales-Shigematsu LM, Mejía R, et al. Prevalence and correlates of e-cigarette perceptions and trial among Mexican adolescents. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2016;58(3):358-65. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.11.008
 27. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria, Informe Regional, 2016 [Internet]. UNODC; 2017. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/peruandecuador/Informes/Otros/Informe_Universitario_Regional.pdf
 28. Pulido Álvarez A, Pinzón Silva DC, Rodríguez NI, Sandoval Salinas C, Pinzón Flórez CE, Díaz Ortega MH, et al. Opciones en Colombia para la regulación del uso de sistemas electrónicos con o sin dispensación de nicotina: un resumen de evidencias para política (policy brief). [Internet]. 2018 [citado 16 de julio de 2020];1-59. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/3/Policy_brief_version_completa.pdf
 29. E-Cigarettes: FDA Regulation Looms for \$1.5 Bi-

- lition Industry - Bloomberg [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2014-02-06/e-cigarettes-fda-regulation-looms-for-1-dot-5-billion-industry>
30. Alvear T. G, Santibáñez S. L, Ramírez S. V, Sepúlveda M. R, Alvear T. G, Santibáñez S. L, et al. Cigarrillos electrónicos. ¿Podemos recomendar su uso? *Revista Chilena de enfermedades respiratorias*. 2017;33(2):118–30. doi: 10.4067/s0717-73482017000200118
 31. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. Le Foll B, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66317. doi: 10.1371/annotation/e12c22d3-a42b-455d-9100-6c7ee45d58d0
 32. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23(suppl 2):ii11–7. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051482
 33. Smith MR, Clark B, Lüdicke F, Schaller J-P, Vanscheuwijck P, Hoeng J, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;81:S17–26. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.07.006
 34. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(2):L193–206. doi: 10.1152/ajplung.00071.2017
 35. Hadwiger ME, Trehy ML, Ye W, Moore T, Allgire J, Westenberger B. Identification of amino-tadalafil and rimonabant in electronic cigarette products using high pressure liquid chromatography with diode array and tandem mass spectrometric detection. *J Chromatogr A*. 2010;1217(48):7547–55. doi: 10.1016/j.chroma.2010.10.018
 36. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect*. junio de 2016;124(6):733–9. doi: 10.1289/ehp.1510185
 37. Klager S, Vallarino J, MacNaughton P, Christiani DC, Lu Q, Allen JG. Flavoring Chemicals and Aldehydes in E-Cigarette Emissions. *Environ Sci Technol*. 19 de septiembre de 2017;51(18):10806–13. doi: 10.1021/acs.est.7b02205
 38. Zhu S-H, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control* [Internet]. 2014 Jul;23(suppl 3):iii3–9. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-051670
 39. Kong G, Morean ME, Cavallo DA, Camenga DR, Krishnan-Sarin S. Reasons for Electronic Cigarette Experimentation and Discontinuation Among Adolescents and Young Adults. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2015;17(7):847–54. doi: 10.1093/ntr/ntu257
 40. Dinardo P, Rome ES. Vaping: The new wave of nicotine addiction. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(12):789–98. doi: 10.3949/ccjm.86a.19118
 41. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23(2):133–9. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050859
 42. Prochaska JJ. The public health consequences of e-cigarettes: a review by the National Academies of Sciences. A call for more research, a need for regulatory action. *Addiction*. 2019;114(4):587–9. doi: 10.1111/add.14478
 43. Boulay M-È, Henry C, Bossé Y, Boulet L-P, Morrisette MC. Acute effects of nicotine-free and flavour-free electronic cigarette use on lung functions in healthy and asthmatic individuals. *Respir Res*. 2017;18(1):33. doi: 10.1186/s12931-017-0518-9
 44. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, Rowell TR, Davis ES, Rogers K, et al. Chronic E-Cigarette Exposure Alters the Human Bronchial Epithelial Proteome. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 de 2018;198(1):67–76. doi: 10.1164/rccm.201710-2033OC

45. Carter T, Tucker D, Kilic A, Papadimos TJ, Barlow A, Berry E. Life-threatening Vesicular Bronchial Injury Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Rescue in an Electronic Nicotine Delivery System User. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2017;1(3):212-7. doi: 10.5811/cpcem.2017.3.33171
46. Lappas AS, Tzortzi AS, Konstantinidi EM, Teloniatis SI, Tzavara CK, Gennimata SA, et al. Short-term respiratory effects of e-cigarettes in healthy individuals and smokers with asthma. *Respirol Carlton Vic.* 2018;23(3):291-7. doi: 10.1111/resp.13180
47. Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, Pagano I, Choi K. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med.* 2017;105:226-31. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.09.023
48. Reid KM. Tobacco Product Use Among Youths With and Without Lifetime Asthma-Florida, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67. doi: 10.15585/mmwr.mm6721a2
49. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Characteristics, Perceived Side Effects and Benefits of Electronic Cigarette Use: A Worldwide Survey of More than 19,000 Consumers. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(4):4356-73. doi: 10.3390/ijerph110404356
50. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tobacco Control.* 2014;23(suppl 2):ii36-40. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051470
51. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Exposures to Flavoring Chemicals [Internet]. 2017 [citado el 16 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/flavorings/exposure.html>
52. Glasser AM, Katz L, Pearson JL, Abudayyeh H, Niaura RS, Abrams DB, et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2017;52(2):e33-66. doi: 10.1016/j.amepre.2016.10.036
53. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect.* 2016;124(6):733-9. doi: 10.1016/j.amepre.2016.10.036
54. Laino T, Tuma C, Moor P, Martin E, Stolz S, Curioni A. Mechanisms of propylene glycol and triacetin pyrolysis. *J Phys Chem A.* 2012;116(18):4602-9. doi: 10.1021/jp300997d
55. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An Unexpected Consequence of Electronic Cigarette Use. *CHEST.* 2012;141(4):1110-3. doi: 10.1378/chest.11-1334
56. Alfa Chemistry Analytical Products. 56-81-5 - Analytical Products [Internet]. 2023 [citado el 12 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://reagents.alfa-chemistry.com/search?q=56-81-5&gclid=CjwKCAjwps75BRACeiwAEiACMTjNZmt7->
57. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest.* abril de 2012;141(4):1110-3. doi: 10.1378/chest.11-1334
58. Landman ST, Dhaliwal I, Mackenzie CA, Martinu T, Steele A, Bosma KJ. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *Can Med Assoc J.* 2019;191(48):E1321-31. doi: 10.1503/cmaj.191402
59. Balmes JR. Vaping-induced Acute Lung Injury: An Epidemic That Could Have Been Prevented. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(11):1342-4. doi: 10.1164/rccm.201910-1903ED
60. Bonilla A, Blair AJ, Alamro SM, Ward RA, Feldman MB, Dutko RA, et al. Recurrent spontaneous pneumothoraces and vaping in an 18-year-old man: a case report and review of the literature. *J Med Case Report.* 2019;13(1):283. doi: 10.1186/s13256-019-2215-4
61. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Patrick ME. Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, 1975-2018: Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use [Internet]. Institute for Social

- Research. Institute for Social Research; 2019 ene [citado el 26 de junio de 2023]. Disponible en: <https://eric.ed.gov/?id=ED594190>
62. Blundell MS, Dargan PI, Wood DM. The dark cloud of recreational drugs and vaping. *QJM Int J Med.* 2018;111(3):145-8. doi: 10.1093/qjmed/hcx049
 63. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;382(10):903-16. doi: 10.1056/NEJMoa1911614
 64. Schier JG. Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette–Product Use — Interim Guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68. doi: 10.15585/mmwr.mm6836e2
 65. Health CO on S and Smoking and Tobacco Use; Electronic Cigarettes [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
 66. Chaumont M, van de Borne P, Bernard A, Van Muylem A, Deprez G, Ullmo J, et al. Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;316(5):L705-19. doi: 10.1152/ajplung.00492.2018.
 67. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(1):78. doi: 10.1186/1471-2261-14-78
 68. Fernández LF, Martínez IL, Carrasco UF. Utilidad del índice Tei en el mundo real. *Revista de Ecocardiografía Práctica y Otras Técnicas de Imagen Cardíaca* [Internet]. 2017;(6):53–6. doi: 10.37615/retic.n6a14
 69. Chaumont M, de Becker B, Zaher W, Culié A, Deprez G, Mélot C, et al. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):10378. doi: 10.1038/s41598-018-28723-0.
 70. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang J-L, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018;j5855. doi: 10.1136/bmj.j5855
 71. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med.* diciembre de 2014; 69:248-60. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.10.009
 72. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(2):67-86. doi: 10.1177/2042098614524430
 73. Madison MC, Landers CT, Gu B-H, Chang C-Y, Tung H-Y, You R, et al. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4290-304. doi: 10.1172/JCI128531
 74. Cho JH. The association between electronic-cigarette use and self-reported oral symptoms including cracked or broken teeth and tongue and/or inside-cheek pain among adolescents: A cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2017;12(7). doi: 10.1371/journal.pone.0180506
 75. Manuela R, Mario M, Vincenzo R, Filippo R. Nicotine stimulation increases proliferation and matrix metalloproteinases-2 and -28 expression in human dental pulp cells. *Life Sci.* 2015;135:49-54. doi: 10.1016/j.lfs.2015.04.027
 76. Huang R, Li M, Gregory RL. Effect of nicotine on growth and metabolism of *Streptococcus mutans*. *Eur J Oral Sci.* 2012;120(4):319-25. doi: 10.1111/j.1600-0722.2012.00971.x
 77. Arnaout A, Khashaba H, Dobbs T, Dewi F, Pope-Jones S, Sack A, et al. The Southwest UK Burns Network (SWUK) experience of electronic cigarette explosions and review of literature. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 2017;43(4):e1-6. doi: 10.1016/j.burns.2017.01.008

78. Treitl D, Solomon R, Davare DL, Sanchez R, Kiffin C. Full and Partial Thickness Burns from Spontaneous Combustion of E-Cigarette Lithium-Ion Batteries with Review of Literature. *J Emerg Med.* 2017;53(1):121-5. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.031
79. McKenna LA. Electronic Cigarette Fires and Explosions in the United States 2009 – 2016 [Internet]. U.S. Fire Administration; 2017 [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.usfa.fema.gov/downloads/pdf/publications/electronic_cigarettes.pdf
80. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Behrakis P. A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respiriologist. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7). doi: 10.3390/ijerph17072248
81. Lazutka FA, Vasiliauskene AP, Gefen SG. [On the toxicological assessment of the insecticide nicotine sulfate]. *Gig Sanit.* 1969 Mayo;34(5):30-3.
82. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol.* 2014;88(1):5-7. doi: 10.1007/s00204-013-1127-0
83. Belkoniene M, Socquet J, Njemba-Freiburghaus D, Pellaton C. Near fatal intoxication by nicotine and propylene glycol injection: a case report of an e-liquid poisoning. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):28. doi: 10.1186/s40360-019-0296-8
84. Brieger K, Schiavone S, Miller Jr. FJ, Krause K-H. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly.* 2012;142(3334). doi: 10.4414/smw.2012.13659
85. Varlet V, Farsalinos K, Augsburger M, Thomas A, Etter J-F. Toxicity Assessment of Refill Liquids for Electronic Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(5):4796-815. doi: 10.3390/ijerph120504796
86. Wharton JD, Kozek LK, Carson RP. Increased Seizure Frequency Temporally Related to Vaping: Where There's Vapor, There's Seizures? *Pediatr Neurol.* 2020;104:66-7. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2019.10.006
87. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profiles [Internet]. 2023 [citado el 26 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html>
88. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, Salman R, Karaoghlanian N, El Hellani A, et al. Effects of User Puff Topography, Device Voltage, and Liquid Nicotine Concentration on Electronic Cigarette Nicotine Yield: Measurements and Model Predictions. *Nicotine Tob Res.* 2015;17(2):150-7. doi: 10.1093/ntr/ntu174
89. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;215(2):281 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.003
90. Chowdhury P, Udupa KB. Nicotine as a mitogenic stimulus for pancreatic acinar cell proliferation. *World J Gastroenterol.* 2006;12(46):7428-32. doi: 10.3748/wjg.v12.i46.7428
91. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2013;15(1):158-66. doi: 10.1093/ntr/nts103
92. Trtchounian A, Talbot P. Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? *Tob Control.* 2011;20(1):47-52. doi: 10.1136/tc.2010.037259
93. Davis B, Dang M, Kim J, Talbot P. Nicotine concentrations in electronic cigarette refill and do-it-yourself fluids. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2015;17(2):134-41. doi: 10.1093/ntr/ntu080
94. Fernández de Bobadilla J, Dalmau R, Saltó E. El cardiólogo ante el cigarrillo electrónico. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(4):286-9. doi: 10.1016/j.recesp.2014.08.014
95. Stratton KR, Kwan LY, Eaton DL, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (U.S.), editores. Public health consequences of e-cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press; 2018. 750 p. (Consensus study report). ISBN: 978-0-309-46834-3

96. Ramamurthi D, Chau C, Jackler RK. JUUL and other stealth vaporisers: hiding the habit from parents and teachers. *Tob Control*. 2018 doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054455
97. Conferencia de las Partes en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. Sistemas electrónicos de administración de nicotina y sistemas similares sin nicotina [Internet]. 2016. Disponible en: <https://fctc.who.int/docs/librariesprovider12/meeting-reports/fctc-cop-7-11-es.pdf>
98. Pulido Álvarez A, Pinzón Silva DC, Rodríguez NI, Sandoval Salinas C, Pinzón Flórez CE, Díaz Ortega MH, et al. Opciones en Colombia para la regulación del uso de sistemas electrónicos con o sin dispensación de nicotina: un resumen de evidencias para política (policy brief) [Internet]. Cardicol, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Fundación Colombiana del Corazón; 2018. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/3/Policy_brief_version_completa.pdf
99. Chile. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. Instituto De Salud Pública. Resolución 2994 exenta determina régimen de control a aplicar a los productos denominados genéricamente cigarrillos electrónicos, sus componentes y cualquier otro dispositivo similar que sea formulado sobre la base del principio activo nicotina [Internet]. nov 2, 2010. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1018562>
100. Green SH, Bayer R, Fairchild AL. Evidence, Policy, and E-Cigarettes — Will England Reframe the Debate? *N Engl J Med*. 2016;374(14):1301-3. doi: 10.1056/NEJMp1601154
101. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control*. 2010;19(2):98-103. doi: 10.1136/tc.2009.031567
102. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 23 de 2017;7(2):e012680. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012680
103. Cardenas VM, Fischbach LA, Chowdhury P. The use of electronic nicotine delivery systems during pregnancy and the reproductive outcomes: A systematic review of the literature. *Tob Induc Dis*. 2019;17:52. doi: 10.18332/tid/104724
104. Prochaska JJ. The public health consequences of e-cigarettes: a review by the National Academies of Sciences. A call for more research, a need for regulatory action. *Addiction*. 2019;114(4):587-587-9. doi: 10.1111/add.14478
105. Holloway AC, Salomon A, Soares MJ, Garnier V, Raha S, Sergent F, et al. Characterization of the adverse effects of nicotine on placental development: in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2014;306(4):E443-56. doi: 10.1152/ajpendo.00478.2013
106. Muneoka K, Ogawa T, Kamei K, Mimura Y, Kato H, Takigawa M. Nicotine exposure during pregnancy is a factor which influences serotonin transporter density in the rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2001;411(3):279-82. doi: 10.1016/s0014-2999(00)00925-0
107. Chhabra D, Sharma S, Kho AT, Gaedigk R, Vyhlidal CA, Leeder JS, et al. Fetal lung and placental methylation is associated with in utero nicotine exposure. *Epigenetics*. 2014;9(11):1473-84. doi: 10.4161/15592294.2014.971593
108. Suter MA, Mastrobattista J, Sachs M, Aagaard K. Is There Evidence for Potential Harm of Electronic Cigarette Use in Pregnancy? *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(3). doi: 10.1002/bdra.23333
109. Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT, et al. Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010;34(5):721-33. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.005

110. Abdel-Rahman, N.M. Alaniz, M.A. Saleh. Nematicidal activity of terpenoids *Molecules*, 2013, 3(48), pp. 16-22 doi: 10.1080/03601234.2012.716686
111. Sanabria C Juan Sebastián, Arce S Jaime David, Sierra O Orlenis María, Gil V Aura María. Tabaquismo materno como un factor posiblemente implicado en el desarrollo de la obesidad infantil. *Rev Chil Obstet. Ginecol.* 2016;81(6):526-533. doi: 10.4067/S0717-75262016000600013
112. Gao J. Guidelines for the routine application of the peptide hits technique. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2005;16(8):1231-8. doi: 10.1016/j.jasms.2004.12.002
113. Holloway AC, Kellenberger LD, Petrik JJ. Fetal and neonatal exposure to nicotine disrupts ovarian function and fertility in adult female rats. *Endocrine*. 2006;30:213–216. doi: 10.1385/ENDO:30:2:213
114. Holloway AC, Lim GE, Petrik JJ, Foster WG, Morrison KM, Gerstein HC. Fetal and neonatal exposure to nicotine in Wistar rats results in increased beta cell apoptosis at birth and postnatal endocrine and metabolic changes associated with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:2661–2666 doi: 10.1007/s00125-005-0022-5
115. Petrik JJ, Gerstein HC, Cesta CE, Kellenberger LD, Alfaidy N, Holloway AC. Effects of rosiglitazone on ovarian function and fertility in animals with reduced fertility following fetal and neonatal exposure to nicotine. *Endocrine*. 2009;36(2):281-90. doi: 10.1007/s12020-009-9229-4
116. Lawrence PA, Struhl G, Casal J. Planar Cell Polarity: A Bridge Too Far? *Current Biology*. 2008;18(20):R959–61. doi: 10.1016/j.cub.2008.09.002
117. Calderon CPG, Vargas YAC, Forero-Forero JC. Lesión pulmonar asociada al uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo (EVALI): a propósito de un caso relacionado a neumonía eosinofílica aguda. *Revista Colombiana de Neumología*. 2022;34(1):46–51. doi: 10.30789/rc-neumologia.v34.n1.2022.559
118. Salzman GA, Alqawasma M, Asad H. Vaping Associated Lung Injury (EVALI): An Explosive United States Epidemic. *Mo Med*. 2019;116(6):492.
119. Nagarathna PKM, Wesley M, Reddy P, Reena K. Review on genotoxicity, its molecular mechanisms and prevention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2013;22:236–43.
120. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PloS One*. 2015;10(2):e0116732. doi: 10.1371/journal.pone.0116732
121. Primack BA, Soneji S, Stoolmiller M, Fine MJ, Sargent JD. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov;169(11):1018-23. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1742

Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a neumonitis por hipersensibilidad de patrón mixto: reporte de caso y revisión de literatura

Diffuse interstitial lung disease secondary to mixed pattern hypersensitivity pneumonitis: Case report and literature review.

Juan Santiago Serna-Trejos¹, Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano², Mario Alejandro Bautista-Vargas³, Jorge Fernando Miño-Bernal⁴

Resumen

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) supone un amplio grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por hallazgos en su intersticio pulmonar, específicamente relacionados con su engrosamiento, lo cual impacta significativamente en el intercambio gaseoso y la mecánica ventilatoria del paciente. El diagnóstico se genera acorde a la clínica del paciente, el uso de imágenes y la histopatología. El tratamiento guarda relación directa con el patrón pulmonar estructural que presente la EPID. Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 32 años, indígena, quien ingresa por exacerbación de disnea, con antecedente de neumonitis por hipersensibilidad, adicional a otros antecedentes clínicos que guardan relación estrecha con la EPID.

Palabras clave: Enfermedades pulmonares intersticiales; alveolitis alérgica extrínseca; enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa.

Abstract

Diffuse interstitial lung disease (ILD) is a large heterogeneous group of diseases characterized by findings in the pulmonary interstitium, specifically changes related to thickening of the interstitium, which significantly impacts the patient's gas exchange and ventilatory mechanics. The diagnosis is generated according to the patient's clinical presentation, imaging and histopathology. The treatment is directly related to the structural pulmonary pattern of ILD. We present the clinical case of a 33-year-old female patient of indigenous ethnicity who is admitted for exacerbation of dyspnea, with a history of hypersensitivity pneumonitis in addition to other clinical antecedents that are closely related to ILD.

Keywords: Interstitial Lung Diseases; Extrinsic Allergic Alveolitis; Diffuse Parenchymal Lung Disease.

¹ Médico Magister en Epidemiología, Doctorando en Salud Pública. Hospital Universitario del Valle.

² Médico asistencial Unidad de cuidado intensivo, Hospital Universitario del Valle.

³ Médico Internista, Reumatólogo, Pontificia Universidad Javeriana.

⁴ Médico Urgenciólogo, Intensivista, Hospital Universitario del Valle.

Autor de correspondencia:

Juan Santiago Serna-Trejos

Correo electrónico:

juansantiagosernatrejos@gmail.com

Recibido: 05/09/2022

Aceptado: 14/06/2023

Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) corresponde a un grupo de entidades clínicas de aspecto heterogéneo que se correlacionan por sus manifestaciones clínicas y radiológicas y tienen en común hallazgos en su intersticio pulmonar, específicamente cambios con relación a su engrosamiento, lo cual impacta significativamente en el intercambio gaseoso y la mecánica ventilatoria del paciente (1-2).

El diagnóstico de la EPID supone un reto diagnóstico considerable para el clínico que la aborda debido al gran número de entidades clínicas suscitadas en el grupo EPID. Se han descrito cerca de 150 entidades de las cuales su etiología sólo se logra identificar en aproximadamente un tercio de los casos registrados. La etiología se enlista en dos grandes grupos, que corresponden a causas exógenas y endógenas; en el primer grupo se encuentran causas asociadas a exposición a tóxicos, aerosoles, fármacos y radiaciones. En el segundo grupo se encuentran causas endógenas principalmente enmarcadas en el espectro de entidades autoinmunes y reflujo gastroesofágico (3).

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) antiguamente llamada alveolitis alérgica extrínseca, se encuentra incluida en el grupo de la EPID. Supone una entidad caracterizada por una desestructuración del parénquima pulmonar, producto de una reacción inflamatoria de etiología inmunológica, secundaria a una sobreestimulación por la constante inhalación de una extensa gama de antígenos. La NH se categoriza en tres grupos: patrón no fibrótico (inflamatorio), patrón mixto y patrón fibrótico (crónica) (4).

Presentación del caso

Paciente femenina de 32 años de edad, indígena, con antecedentes clínicos de importancia de tuberculosis latente en tratamiento activo con isoniazida 250 miligramos diarios, exposición a humo producto de la combustión de biomasa, síndrome de Sjögren, sífilis latente tratada, gestación actual de 24 semanas de gestación por ecografía transvaginal y enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a neumonitis por hipersensibilidad de patrón no fibrótico, diagnosticada por biopsia pulmonar transbronquial del año 2020, lo

cual la condicionó a requerir suplencia de oxígeno. En seguimiento clínico por los servicios de reumatología y neumología quienes instauraron tratamiento con terapia inmunomoduladora en conjunto con tratamiento con esteroides: micofenolato 500 mg vía oral cada 12 horas, rituximab 1 gramo intravenoso diario (para los días 1 y 15) y metilprednisolona 50 mg intravenoso diario. Por el servicio de neumología clínica fue manejada con oxígeno por cánula nasal permanente, umeclidinio 62.5 microgramos 1 puff diario. Ingresa al servicio de urgencias luego de seis semanas desde su última visita de consulta externa al servicio de neumología; es redireccionada por neumología al servicio de urgencias por presentar cuadro clínico de tres semanas de evolución de disnea franca persistente a pesar de suplencia de oxígeno. Ingresa en muy malas condiciones generales, con franco distrés respiratorio, con alteración de su patrón respiratorio, sin respuesta a ajuste de FiO₂. Durante su estancia en urgencias la paciente continua sin presentar respuesta a tratamiento con inhaloterapia (salbutamol, beclometasona, budesonida y bromuro de ipratropio) y esteroides sistémicos. Persiste con desaturación, mal patrón respiratorio, por lo cual evoluciona a falla respiratoria, de manera seguida se procedió a realizar secuencia de intubación rápida con propofol 1.5mg/kg, fentanyl 1,5mcg/kg y rocuronio 1.2mg/kg. Se procedió a dejar en ventilación mecánica invasiva. Se traslada a la unidad de cuidado intensivo, donde se optimiza manejo médico. Presenta inestabilidad hemodinámica asociada a signos de hipoperfusión, por lo que se instaura manejo vasopresor y se obtiene respuesta clínica parcial a nivel gasométrico. Durante su estancia en UCI presenta parto pretérmino extremo, posteriormente difícil acople a ventilación mecánica invasiva pese a múltiples ajustes de sedoanalgesia. Toleró volúmenes de ventilación bajos, PEEP en parámetros protectores, relación I:E 1,2 y saturaciones en rangos limítrofes. Se realiza tomografía de tórax de control con hallazgos sugestivos de lesiones de características infiltrativas en vidrio deslustrado en forma difusa y aspecto de panal de abejas; se observa sin cambios la presencia de incontables lesiones microquísticas dispersas de forma aleatoria en ambos campos pulmonares, específicamente centrales y subpleurales, siendo predominante en ambos lóbulos superiores en donde se agrupan, con pérdida de la arquitectura del parénquima pulmonar. También se reconocen escasas bronquiectasias bilaterales en

ambos campos pulmonares, de predominio central (Figura 1 y 2).

Continuó su estancia hospitalaria con severo compromiso a nivel pulmonar, dado hallazgo de áreas de fibrosis hacia los ápices y regiones medias, condicionando una neumonitis de hipersensibilidad en fase fibrótica, lo cual hace que su volumen pulmonar sea bajo y su distensibilidad se encuentre muy comprometida. Persistió con hipoxemia refractaria con mal pronóstico clínico (Tabla 1), razón por la cual

se decide iniciar trámite de remisión para ofrecerle terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y valoración por junta nacional de trasplante de órganos. Finalmente presenta deterioro hemodinámico por hipoxemia refractaria al manejo médico instaurado, sin respuesta a reanimación con esquema vasopresor e hídrico, posteriormente presentó bradicardia extrema asociado a ausencia de pulso, se activa código azul, se procede a realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar, sin respuesta a las mismas.

a.



b.

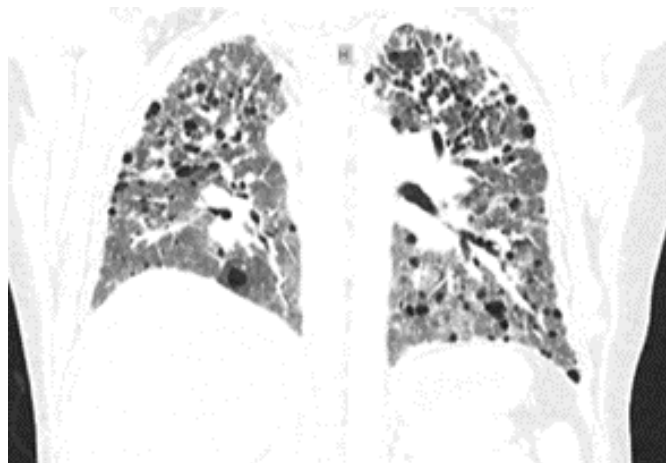


Figura 1. Imagen por tomografía computarizada de tórax. a,b: corte transversal y sagital donde se observan múltiples formaciones quísticas intraparenquimatosas y subpleurales que comprometen de forma difusa ambos campos pulmonares, predominando el lóbulo inferior izquierdo y los lóbulos superiores, manejando dicho gradiente con predominio apical. Dichas formaciones quísticas tienden a panalizarse en los ápices pulmonares y se asocian a bronquiectasias y bronquiolectasias, relacionada con una probable intersticiopatía. No hay áreas de consolidación ni derrame pleural. Múltiples imágenes ganglionares de aspecto adenopático, que no superan rango megálico, a nivel mediastinal. Axilas libres de lesión. No se evidencian otras alteraciones por este método.



Figura 2. Imagen por radiografía de tórax. Se observan múltiples infiltrados algodonosos generalizados en todo el parénquima, sugestivos de EPID.

Tabla 1. Resumen de paraclínicos

Paraclínicos de importancia	Fecha							
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Gases Arteriales								
pH	7,3	7,23	7,24	7,41	7,22	7,27	7,22	7,14
PaCO ₂ (mmHg)	53	84	93	63	121	106	120	124
HCO ₃ (mmHg)	23,8	30	32	35,8	39	39,2	39	31,9
BE	-1,2	6,5	10	15,7	18,2	18,4	18	13,2
PaO ₂ (mmHg)	75	145	87	63	73	93	76	64
SaO ₂ (%)	93	98	94	97	92	95	93	87
FIO ₂ (%)	21	60	52	50	80	80	100	100
PAO ₂ /FIO ₂	357	241	174	126	91	116	76	64
Ácido Láctico (mmol/L)	-	1,3	1	1	-	0,8	1	1,3
Hemograma								
Leucocitos	6390	12380	11200	7610	7920	8000	9850	12120
Neutrófilos (%)	87,9	88,9	95	94	73,9	92,5	94	93,8
Hemoglobina (g/dL)	9,5	8,6	9	7,7	8,9	8,7	8,3	8,9
Hematocrito	31	29	31	25,6	29,8	30,8	30	32,5
Plaquetas	247000	195000	205000	171000	209000	190000	155000	118000
Electrolitos								
Sodio (mmol/L)	136	138	137	135	139	139	140	141
Potasio (mmol/L)	3	3,1	3,6	3,3	4	3,9	3,8	4,5
Función Renal								
Creatinina (mg/dL)	0,32	0,26	0,26	0,45	0,21	0,67	0,24	0,61
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	7,3	8,8	10	10,6	10,6	10,1	14	43,7

Continuación tabla 1

Perfil de autoinmunidad	
IgA, IgG e IgM anticardiolipina	no reactivo
IgM, e IgG B2 Glicoproteína I	no reactivo
IgA ANTI B2 Glicoproteína I	10 reactivo
Anticoagulante lúpico <i>screening</i>	Negativo
IgA	443 mg/dL elevada
IgG	2596 mg/dL elevada
IgM	221 mg/dL normal
IgE	2398 mg/dL elevada
ANAS	0,166666667
ENAS	18 (positivo)
ANTI-LA	19 (borderline)
ANTI RNP	1.4 negativo
ANTI RO	200 (positivo)
ANTI SM	2.88 (negativo)
C3	126 mg/dl (normal)
C4	14 mg/dl (normal)
FR	8.6 iu/ml (normal)
Test Schirmer	Positivo
Perfil de infecciosas	
Prueba treponémica	74.9 mg/dL (Positiva)
Toxoplasma gondii anticuerpos	IgM 0.22 mg/dL
Hepatitis b antígeno de superficie (HBSAg)	0.15 mg/dL
Toxoplasma gondii anticuerpos IgG	10.1 mg/dL
Prueba no treponémica manual técnica RPR	1:2 DILS (reactivo)
RT-PCR-SARS-CoV-2	negativa

Discusión

La EPID supone una patología con una gran variedad en su espectro clínico, por la gran cantidad de patologías que se incluyen en este grupo; en el caso presentado se abordó con relación a la NH.

La prevalencia de la EPID es desconocida debido a su heterogeneidad de enfermedades, sumado a las diversas clasificaciones a las que se someten dichas enfermedades y los subregistros en los diferentes centros de salud, lo cual hace realmente difícil conocer datos epidemiológicos. Sin embargo, la epidemiología global de la EPID es diversa, en Norteamérica se estima una prevalencia para el sexo femenino y masculino de 67 y 80 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente. En otras áreas como Europa, se han estimado prevalencias de 71 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que en Asia se estima que su prevalencia se puede estimar hasta en 130 casos por cada 100.000 habitantes en zonas como la India. Estos datos pueden también variar con relación a otras patologías asociadas a EPID como es el caso de:

sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis por hipersensibilidad, entre otras (5–7).

A la NH se le atribuyen cerca del 20 % de todas las EPID. Esta condición guarda especial relación con predisposiciones genéticas, a la reacción frente a diversos antígenos en condiciones de sobreestimulación, predisponiendo una constante reacción inflamatoria o respuesta inmune y por consiguiente puede desencadenar con el tiempo síntomas más progresivos, dada la fibrosis de la vía aérea y el parénquima pulmonar. La EPID se ha visto condicionada a una exposición a diferentes factores ambientales, los cuales pueden trasponerse al ámbito laboral. Los principales agentes externos causantes de EPID se relacionan con la inhalación de sílice (silicosis), generando periodos de latencia de hasta 10-30 años para el desarrollo de la EPID; este elemento suele encontrarse en grandes cantidades en concreto, cerámica, ladrillos y azulejos, propiciando a los trabajadores de obras a desarrollar este tipo de EPID. Otro elemento ampliamente circunscrito en el desarrollo de la EPID es el asociado con la

exposición a carbón o polvo mezclado con carbón, asociado a profesiones como la minería. El espectro clínico asociado a esta partícula en etapas tempranas es asintomático, sin embargo, varía con relación a la exposición ocupacional, genera afectación en la funcionalidad pulmonar y condiciona la aparición de disnea de esfuerzo, de característica insidiosa y progresiva (8).

El asbesto constituye otra molécula de gran importancia en el desarrollo fisiopatológico de la EPID, puesto que dicho agente inhalante tiene un periodo de latencia de 20-30 años aproximadamente, con un amplio espectro clínico asociado a EPID como derrame pleural, cáncer broncogénico, mesotelioma, entre otros. Las profesiones más afectadas por esta partícula inhalada son mecánica aeronáutica, electricistas, marineros, entre otras (8,9).

Respecto al enfoque diagnóstico de esta enfermedad, este se ha convertido en el mayor reto frente a cada paciente para llegar a un diagnóstico correcto y preciso, puesto que el enfoque inicial debe guiarse en buscar mediante la historia clínica y el examen físico, claves diagnósticas como: una adecuada anamnesis por la exposición frecuente de alérgenos, exposición a drogas potencialmente neumotóxicas o antecedentes familiares de enfermedades asociadas al colágeno, etc. (10).

La existencia de síntomas generales como disnea progresiva con el esfuerzo, tos seca y fatiga son los síntomas cardinales. En el caso clínico de la paciente prevalecieron los síntomas de un patrón no fibrótico inicialmente, el cual es más frecuente en pacientes menores de 65 años, cuyos síntomas más comunes son: tos seca, disnea, fiebre, mialgias y puede presentarse de 6-8 horas posterior a la exposición masiva a un antígeno. La sobreexposición a lo largo del tiempo conlleva a una fibrosis de la vía aérea generando un patrón fibrótico propiamente dicho o si persiste inflamación, podría tratarse de un patrón mixto (11). La tomografía computada de alta resolución (TAC) es el pilar fundamental en el diagnóstico, encontrándose “manifestaciones radiológicas que se caracterizan por un patrón intersticial, que puede evidenciarse como imagen en “vidrio deslustrado”, imagen reticular, imagen micronodular, imagen reticulonodular o pulmón en “panal de abeja”. Así mismo se pueden

hallar otras manifestaciones radiológicas según la enfermedad causal de este síndrome como adenopatías, calcificaciones, nódulos pulmonares o afección de los vasos pulmonares, entre otras” (10,11).

Cuando la información clínica y el patrón de TAC no son concluyentes en su aporte diagnóstico, el clínico debe sopesar algunas alternativas diagnósticas que encaminen el diagnóstico de la EPID. Entre las herramientas diagnósticas a considerar se encuentran: la espirometría, la medición de volúmenes pulmonares, DLCO (prueba de difusión de monóxido de carbono), caminata de 6 minutos, entre otros. Estas pruebas constituyen una herramienta funcional y de alto valor predictivo en la valoración de las EPID y su seguimiento clínico (7).

Es necesario considerar la realización de biopsia pulmonar por vía quirúrgica, la cual es considerada el estándar diagnóstico de preferencia, dado que su realización permite el estudio histopatológico, el cual posibilita configurar el diagnóstico del paciente. En este se deben tener en cuenta los siguientes hallazgos para un patrón fibrótico: distorsión de la arquitectura foco fibroblasto y panalización subpleural, metaplasia peribronquiolar y granulomas no necrotizantes no bien formados. En cuanto al patrón no fibrótico es necesario considerar los siguientes hallazgos: predominio linfocítico, macrófagos en espacio alveolar, grupos de células epitelioides, ausencia de células plasmáticas e hiperplasia linfoide (12).

El tratamiento de la NH se ajusta según el patrón pulmonar del paciente, en el caso de la NH de patrón no fibrótico consiste principalmente en el retiro del alérgeno que esté induciendo sobreestimulación inmunológica, usualmente se resuelve de manera satisfactoria; en algunos casos es necesario emplear esteroides como prednisona a 0.5mg/kg (12).

En la NH de patrón fibrótico, su tratamiento se proporciona en estadios iniciales, similar al patrón no fibrótico. Cuando no se obtiene respuesta, se opta por el uso de terapia inmunomoduladora de tipo azatioprina o micofenolato (13). Otra terapia empleada son los anticuerpos monoclonales tipo rituximab, este no ha presentado avances significativos en su uso para esta condición clínica, dada la poca evidencia científica concluyente disponible (14).

Es necesario realizar la rehabilitación pulmonar en patrones pulmonares fibróticos, el uso de oxígeno en pacientes con hipoxemia e hipertensión pulmonar y, de ser necesario, considerar el trasplante pulmonar en hipoxemias refractarias a manejo médico (15).

El caso presentado supone gran interés para la comunidad médica, dado que se trata de una paciente con alta carga de enfermedad relacionada con las EPID, puesto que en sus antecedentes personales se encuentran entidades como síndrome de Sjögren en las cuales se encuentran frecuentemente trastornos del colágeno (16), tuberculosis latente la cual contribuye a la formación de granulomas y posterior fibrosis del pulmón (17), exposición a biomasas como una sobreactivación de la respuesta inmune generando estadios iniciales, más específicamente patrones no fibróticos (18). Respecto a la sífilis latente, si bien es poco usual su compromiso pulmonar dado que se han descrito menos de 16 casos a nivel mundial desde 1967, se hace necesario la aplicación de los criterios de Coleman: hallazgo de historia y examen físico, test serológicos positivos, infiltrados radiológicos, exclusión de otras causas y mejoría de las imágenes, de los cuales la paciente cumplió solamente con dos de cinco criterios (19). Otro antecedente clínico de importancia es su gestación en curso que, si bien no modifica directamente su patrón fibrótico mixto, sí impacta considerablemente en su función pulmonar por las alteraciones producidas en periodos de gestación, generando como primer síntoma la disnea y su exacerbación. Es poca la literatura documentada respecto al impacto de la gestación sobre la EPID; algunos autores como King describe la no afección de la fertilidad y la gestación por EPID (20). Durante la gestación existen una serie de cambios fisiológicos gestacionales que pueden modificarse, como el aumento de la capacidad vital hasta en 200 ml, como también un aumento en la capacidad inspiratoria en 300 ml durante el tercer trimestre. Se puede presentar un compromiso del volumen de reserva espiratorio hasta en 200 ml como también una disminución en el volumen residual en 300 ml, condicionando que las pacientes gestantes no toleren determinadas enfermedades que fuera del embarazo sí pudieran llevar, sumado al compromiso pulmonar que supondría presentar EPID durante la gestación (11). En lo que respecta al seguimiento imagenológico es necesario connotar que la radiación ionizante suele tener un efecto conocido

sobre las estructuras biológicas, considerando al feto en desarrollo, un paciente con alta exposición a dichos efectos deletéreos relacionadas a su edad gestacional y la dosis ionizante aportada. Se debe entonces tener una indicación razonable e informada sobre dichos estudios bajo condiciones de radioprotección, que permitan realizar el control imagenológico de forma oportuna durante la gestación bajo un concepto integral e interdisciplinario primando las condiciones de la paciente gestante y el desarrollo fetal (21).

Si bien el pronóstico del paciente se relaciona con las pruebas imagenológicas y funcionales como tomografías computadas de tórax y pruebas de esfuerzo; esta última supone como indicativo de mejoría en el tratamiento según la ATS (*American Thoracic Society*) oxígeno mayor de 4 mmHg en las pruebas de esfuerzo, mientras que un aumento de (A-a)O₂ superior a 4-6 mmHg indica empeoramiento de la patología (22).

Las limitaciones de este caso corresponden principalmente al manejo de la paciente dada su condición indígena, puesto que la trazabilidad de su patología se vio seriamente perjudicada por sus condiciones socioeconómicas, su vivienda rural y el poco acceso al sistema de salud, generando inasistencias a los controles médicos y la poca adherencia al tratamiento.

Contribución de autores

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador y la redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Referencias

1. Barata DD, Cort BP, Durán AC, Figuera AP, Royo RN, Bobillo JR. ¿Es la ecografía pulmonar útil en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades intersticiales pulmonares difusas? *Rev Patol Respir.* 2021;24(4):150–2. doi: 10.1016/j.reuma.2020.10.003
2. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, DeMorvil GAAO, Pereira CAC, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch Pathol Lab Med.*

- 2017;141(7):901–15. doi:10.5858/arpa.2016-0299-SA
3. Elsevier Connect. Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) [Internet]. Elsevier. 2019. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/enfermedad-pulmonar-intersticial-difusa-manifestaciones-y-exploracion>
 4. Argentina. Ministerio de trabajo empleo y seguridad social A. Guía de actuación y diagnóstico de enfermedades profesionales: Neumonitis por hipersensibilidad. [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/19_guia_neumonitis_por_hipersensibilidad.pdf
 5. Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, Muthu V, Prasad KT, Kathirvel S, et al. Incidence, prevalence, and national burden of interstitial lung diseases in India: Estimates from two studies of 3089 subjects. *PLoS One*. 2022;17(7 July):1–14. doi:10.1371/journal.pone.0271665
 6. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med*. 2021;8(November):1–10. doi:10.3389/fmed.2021.751181
 7. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):580–600. doi:10.1016/s0300-2896(03)75457-x
 8. Rodríguez EA, Castro Madrigal A, Penón Portmann M, Ramírez Cisneros B, Vargas Soto I. Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el ámbito laboral. *Med leg Costa Rica*. 2015;32(1):125–33.
 9. Matiz Bueno CE. Neumonitis por Hipersensibilidad. *Rev Colomb Neumol*. 2021;33(2):37–50. doi:10.30789/rcneumologia.v33.n2.2021.551
 10. Salinas M. Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual. *Rev Med Chil*. 2019;147(11):1458–67. doi:10.4067/s0034-98872019001101458
 11. Eguiluz I, Barber MA, Martín-Martínez A, Plascencia W, García-Hernández JA. Diffuse interstitial lung disease and pregnancy. *Clin Invest Gynecol Obstet*. 2005;32(5):218–21. doi:10.1016/s0210-573x(05)73499-7
 12. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36–69. doi:10.1164/rccm.202005-2032ST
 13. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619–25. doi:10.1016/j.chest.2016.10.029
 14. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, Bonella F, Spagnolo P, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):65. doi:10.1038/s41572-020-0191-z
 15. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680–9. doi:10.1164/rccm.201611-2201PP
 16. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: An epidemiological overview. *Eur Respir Journal, Suppl*. 2001;18(32):2–16. doi:10.1183/09031936.01.18s320002
 17. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002;166(2):215–35. doi:10.1164/rccm.2109105
 18. British Thoracic Society. The Diagnosis, Assessment and Treatment of Diffuse Parenchymal Lung Disease in Adults. *Thorax* [Internet]. 1999;54(Suppl 1):1–28. doi:10.1136/thx.54.suppl_1.S1
 19. Campos J, Ernst G, Simionato C, Ferraro M, Viggivich F, Salvado A. Sífilis secundaria con compromiso pulmonar. *Med*. 2019;79(5):415–8.
 20. Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, Maxwell C V. Restrictive lung disease in pregnancy. *Chest* [Internet]. 2014;145(2):394–8. doi:10.1378/chest.13-0587
 21. Ortega F. X, Silva F. C. Radiología diagnóstica en la embarazada: consideraciones sobre exposición a radiación y riesgo del feto. *Rev Méd Clín Condes*. 2008;298–303.
 22. Directors AB of, Committie EE. American Thoracic Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646–64. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00

Criptococosis pulmonar resistente a anfotericina B aislada en paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana: reporte de caso

Amphotericin B-resistant pulmonary cryptococcosis isolated in a patient with human immunodeficiency virus infection: case report.

Josué Tovar Tirado¹, Oscar Andrés Briceño Ricaurte², Camila Ramírez Bohórquez³, Hugo Alberto Páez Ardila⁴, Sophie Romero Rodríguez⁵.

Resumen

La criptococosis se mantiene como una de las principales infecciones oportunistas en el paciente inmunocomprometido con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Uno de los pilares de su tratamiento es la terapia de inducción con anfotericina B en combinación con flucitosina o fluconazol. La resistencia adquirida de *Cryptococcus neoformans* frente a anfotericina B se considera muy rara, no obstante, su hallazgo es preocupante debido a las limitadas alternativas terapéuticas disponibles. Se presenta el caso de una paciente transexual de 56 años con antecedente de infección por VIH diagnosticada 13 años atrás, los dos últimos años sin terapia HAART. Ingresa por un cuadro de diarrea crónica de seis meses de evolución y pérdida involuntaria de 8 kg de peso en dos meses. Al ingreso, paciente estable hemodinámicamente, sin hallazgos positivos en el examen físico. Paraclínicos sin anemia o leucopenia, conteo de CD4 93 células/mm³ y FilmArray panel gastrointestinal con evidencia de infección por *Cryptosporidium Sp.*, y *Campylobacter Sp.*, por lo que se inició manejo con nitaxozanida y ampicilina sulbactam. Adicionalmente, con sintomatología respiratoria dada por tos no productiva, por lo que se toma TAC de tórax contrastado con hallazgo de lesión nodular con densidad de partes blandas y pequeña cavitación central de aproximadamente 14 x 14.5 mm en lóbulo pulmonar inferior derecho. Dados hallazgos radiológicos, es valorado por el servicio de cirugía de tórax que considera nódulo en lóbulo inferior derecho que se beneficia de lobectomía segmentaria pulmonar por toracoscopia para diagnóstico. Se lleva la paciente a procedimiento y se toma muestra de cuña pulmonar para estudios microbiológicos, los cuales confirman diagnóstico de criptococoma pulmonar, documentándose resistencia a anfotericina B (MIC 1 µg/mL). Se da manejo por 14 días con anfotericina B liposomal 180 mg IV día, fluconazol 400 mg IV cada 12 horas y flucitosina 1500 mg IV cada 6 horas. A los 12 días de terapia de inducción, hay resolución de sintomatología respiratoria y control

¹ Médico interno - Universidad del Rosario, Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

² Médico Internista Master en VIH Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

³ Médica general - Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

⁴ Médico infectólogo Especialista en TB MDR - Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

⁵ Médica general - Master en VIH - Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

Autor de correspondencia:

Josué Tovar Tirado
Correo electrónico:
josuetovart@hotmail.com

Recibido: 21/09/2022

Aceptado: 20/06/2023

imagenológico con resolución de lesión inicial. Se da egreso con terapia de consolidación con fluconazol 1200 mg día por al menos ocho semanas. A partir de este caso, se concluye que es de extrema importancia la toma de fungigrama en la evaluación diagnóstica de los casos de criptococosis, con el objetivo de guiar la terapia antifúngica, detectar oportunamente resistencias a antifúngicos y evitar un posible fallo terapéutico subsecuente.

Palabras clave: criptococosis; farmacoresistencia (fúngica); anfotericina B; reporte de caso; VIH-Sida.

Abstract

Cryptococcosis remains one of the main opportunistic infections in immunocompromised patients diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) infection. One of the mainstays of its treatment is induction therapy with amphotericin B in combination with flucytosine or fluconazole. Acquired resistance of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B is considered very rare, however, its finding is of concern due to the limited therapeutic alternatives available. We present the case of a 56-year-old transsexual patient with a history of HIV infection diagnosed 13 years ago, the last two years without HAART therapy. She was admitted for chronic diarrhea of 6 months of evolution and involuntary weight loss of 8 kg in 2 months. On admission, the patient was hemodynamically stable, with no positive findings on physical examination. Paraclinical findings without anemia or leukopenia, CD4 count 93 cells/mm³, and gastrointestinal FilmArray panel with evidence of infection by *Cryptosporidium* Sp, and *Campylobacter* Sp, so management was started with Nitaxozanide and Ampicillin sulbactam. In addition, the patient had respiratory symptoms due to non-productive cough, so a contrasted chest CT scan was performed with the finding of a nodular lesion with soft tissue density and small central cavitation of approximately 14 x 14.5 mm in the right lower pulmonary lobe. Given the radiological findings, the patient was evaluated by the thoracic surgery service who considered that the nodule in the right lower lobe would benefit from segmental pulmonary lobectomy by thoracoscopy for diagnosis. The patient was taken to the procedure and a pulmonary wedge sample was taken for microbiological studies, which confirmed the

diagnosis of pulmonary cryptococcoma, documenting resistance to amphotericin B (MIC 1 µg/mL). Management was given for 14 days with liposomal amphotericin B 180 mg IV per day, Fluconazole 400 mg IV every 12 hours and Flucytosine 1500 mg IV every 6 hours. After 12 days of induction therapy, patient with resolution of respiratory symptoms and imaging control with resolution of the initial lesion. The patient was discharged with consolidation therapy with fluconazole 1200 mg daily for at least 8 weeks. From this case, we conclude that it is extremely important to take fungigram in the diagnostic evaluation of cases of cryptococcosis, in order to guide antifungal therapy, detect antifungal resistance in a timely manner and avoid a possible subsequent therapeutic failure.

Keywords: Cryptococcosis; Drug resistance (fungal); Amphotericin B; Case report; HIV-AIDS

Introducción

La criptococosis corresponde a una patología infecciosa de carácter oportunista, causada por hongos basidiomicetos encapsulados del género *Cryptococcus*, dentro del cual se destaca la especie *Cryptococcus neoformans* como la principal especie patógena para el ser humano (1). Dado su carácter oportunista, se presenta usualmente en pacientes con alguna inmunodeficiencia subyacente, principalmente en casos de sida, tratamiento prolongado con corticoesteroides, pacientes trasplantados o con enfermedades neoplásicas avanzadas (2).

En cuanto a su epidemiología, desde la introducción y expansión de la terapia antirretroviral, la incidencia de la enfermedad criptocócica ha disminuido progresivamente. No obstante, sigue causando aproximadamente el 15 % de la mortalidad relacionada con el VIH en estadio sida globalmente, siendo mayor su impacto en países de bajos y medianos ingresos (3). A nivel de Colombia, la criptococosis mantiene gran relevancia como infección de carácter principalmente oportunista, teniendo una incidencia estimada de 1.1 casos por cada 1.000 personas en población con diagnóstico de VIH (4).

Clínicamente, la infección criptocócica genera afectación principalmente del sistema nervioso

central donde genera un cuadro subagudo de meningoencefalitis con alta mortalidad, primordialmente en pacientes con VIH y conteos de CD4 <100 células/mm³. Adicionalmente, también puede generar afectación a nivel del tracto respiratorio inferior, donde se genera un cuadro clínico variable con diferentes espectros que van desde la colonización asintomática de la vía aérea, hasta la formación de nódulos pulmonares (criptococomas) secundarios al crecimiento del hongo en una cavidad previa, lesiones endobronquiales o neumonía rápidamente progresiva con gravedad y pronóstico variables (2).

El tratamiento de la criptococosis varía de acuerdo a la severidad del cuadro y el estado inmunológico del paciente; para los casos de meningoencefalitis o infección pulmonar severa, la piedra angular del tratamiento es la anfotericina B (desoxicolato o liposomal) en combinación con flucitosina o fluconazol en esquema de inducción por al menos dos semanas (5). La resistencia adquirida de *Cryptococcus neoformans* a la anfotericina B se considera relativamente rara, siendo reportada sobre todo en casos de recaída después de un tratamiento previo (6,7); los mecanismos que confieren esta resistencia son poco entendidos, pero generan gran preocupación debido a las limitadas opciones terapéuticas existentes en la actualidad para la criptococosis (7). A continuación, presentamos el caso de una paciente con un criptococoma pulmonar con una resistencia documentada a anfotericina B.

Reporte de Caso

Se presenta el caso de una paciente femenina transexual de 56 años, con infección por VIH diagnosticada 13 años atrás, los dos últimos años sin terapia HAART, última carga viral conocida <40 copias (dos años antes del ingreso). Consulta por cuadro clínico de seis meses de evolución consistente en pérdida involuntaria de 8 kg de peso en dos meses y diarrea crónica; además, síntomas respiratorios leves dados por tos no productiva, sin otros síntomas asociados.

Al ingreso, paciente estable hemodinámicamente, sin hallazgos positivos en el examen físico. Paraclínicos de ingreso sin anemia o leucopenia, conteo de CD4 93 células/mm³ y FilmArray panel gastrointestinal con evidencia de infección por *Cryptosporidium Sp*, y *Campylobacter Sp*, por lo que se inició manejo con

nitaxozanida y ampicilina sulbactam.

Dado abandono en la terapia antirretroviral, sintomatología respiratoria y pérdida de peso, se toma TAC de tórax contrastado (Figura 1) que muestra hacia la periferia del lóbulo inferior derecho lesión nodular con densidad de partes blandas y pequeña cavitación central de aproximadamente de 14 x 14.5 mm, por lo que se decide toma de estudios considerando posible enfermedad por micobacterias, obteniendo BAAR y genexpert negativos en esputo. Posteriormente la paciente fue valorada por servicio de cirugía de tórax, quienes consideran nódulo en lóbulo inferior derecho que se beneficia de lobectomía segmentaria pulmonar por toracoscopia para diagnóstico. Se lleva paciente a procedimiento y se toma muestra de cuña pulmonar para estudios microbiológicos, los cuales confirman diagnóstico de criptococoma pulmonar, documentándose resistencia a anfotericina B (MIC 1 µg/mL). Se realizaron estudios microbiológicos con tinciones de ZN, PAS, Gomory, PCR para micobacterias TB y no TB, cultivos de gérmenes comunes, micobacterias y hongos. Se informa por parte de laboratorio abundante crecimiento de *Cryptococcus neoformans* en los cultivos, por lo que se inicia terapia de inducción con anfotericina B liposomal 180 mg IV día y fluconazol 400 mg IV cada 12 horas como manejo. Los demás estudios realizados en la patología de pulmón fueron negativos, descartándose sobreinfección bacteriana y tuberculosis pulmonar.

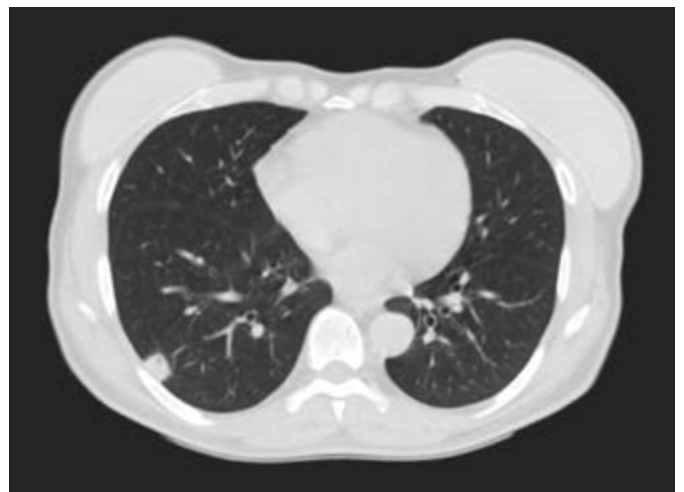


Figura 1. TAC de tórax, ventana pulmonar. Se observa hacia la periferia del lóbulo inferior derecho lesión

nodular con densidad de partes blandas, leve refuerzo heterogéneo con el medio de contraste endovenoso y pequeña cavitación central de aproximadamente de 14 x 14.5 mm (AP x T). Pequeña imagen quística simple hacia la base pulmonar derecha de 10 mm. No se observan signos de enfisema pulmonar ni consolidaciones. No se evidencian otras alteraciones en el parénquima pulmonar o el mediastino.

Ante alto riesgo de infección diseminada y compromiso en el sistema nervioso central por el estado inmunoviológico de la paciente, se realiza punción lumbar, la cual se reportó dentro de normalidad, con reporte de tinta china y antígeno de *Cryptococcus* en líquido cefalorraquídeo negativos, baciloscopias, PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, y genexpert en esputo

negativos. Se consideró que no cursaba con infección diseminada sino localizada en pulmón.

Posteriormente, se recibe reporte de microbiología de la cuña pulmonar con presencia de *Cryptococcus neoformans* para el cual no se tienen puntos de corte para antifúngicos definidos por CLSI, por lo tanto no son reportados por el laboratorio. Se evalúa entonces sensibilidad para anfotericina B como antifúngico con reporte de resistencia a la misma (MIC 1 µg/mL) y sensibilidad a flucitosina (MIC 2 µg/mL) (Tabla 1), por lo que se ajusta terapia de inducción adicionando flucitosina 1500 mg IV cada 6 horas y se continuó manejo con fluconazol a dosis altas, logrando adecuada tolerancia y adherencia al manejo, sin generación de efectos adversos.

Tabla 1. Reporte definitivo de biopsia pulmonar el cual confirma *Cryptococcus neoformans* y fungigrama que reporta resistencia a anfotericina B y sensibilidad a flucitosina.

Resultado biopsia de pulmón (22/06/2022)	
Tipo de muestra: Nódulo pulmonar inferior derecho	
Resultado: Abundante crecimiento de <i>Cryptococcus neoformans</i>	
Perfil de Resistencia del crecimiento (<i>C. neoformans</i>)	
Flucitosina: MIC 2 µg/mL Interpretación: sensible	
Anfotericina B: MIC 1 µg/mL Interpretación: resistente	
Comentarios:	El microorganismo <i>Cryptococcus neoformans</i> no tiene puntos de corte para antifúngicos definidos por la CLSI. Por otro lado, EUCAST2022 define sus puntos de corte únicamente para Anfotericina B.

A los 12 días de terapia de inducción ajustada frente a resistencia, se realiza control imagenológico con TAC de tórax contrastado, el cual evidencia ausencia de lesiones remanentes posterior a la resección en cuña (Figura 3). Finalmente, la paciente completa 14 días de terapia de inducción, con resolución de la sintomatología de ingreso, por lo que se da egreso con esquema de consolidación con fluconazol 1200 mg día por ocho semanas. Cuatro semanas después, la paciente asiste a cita de control ambulatoria, en la que refiere adherencia al esquema de consolidación, sin presencia de nueva sintomatología respiratoria, continuó manejo de VIH en programa de excelencia extrainstitucional

donde dieron manejo de acuerdo a los protocolos y guías establecidas. No se identificaron dificultades diagnósticas respecto a financiación, acceso a pruebas paraclínicas o barreras culturales en este caso.

Discusión

A nivel clínico, la criptococosis pulmonar suele presentarse con síntomas inespecíficos como tos, disnea, dolor torácico o fiebre. Sin embargo, está descrito que entre el 24-54 % de los casos en pacientes inmunocompetentes son completamente asintomáticos. En contraste, las manifestaciones



Figura 2. TAC de tórax de control 12 días después del inicio de la terapia de inducción (posterior a resección en cuña). No hay conglomerados ganglionares patológicos axilares ni mediastinales. En ambos parénquimas pulmonares no se identifican consolidaciones ni proceso neumónicos en actividad. Atelectasia de espesor laminar a nivel de la base pulmonar derecha, de aspecto cicatricial que puede corresponder no solo al tratamiento sino también relacionada con la biopsia escisional realizada.

clínicas suelen ser más pronunciadas en los casos de pacientes inmunocomprometidos y los cuadros asintomáticos son muy raros (1,8,9). Teniendo esto en cuenta, es posible señalar que el caso reportado aquí es inusual, ya que la paciente no acudió con síntomas respiratorios graves que hicieran pensar inicialmente en un proceso oportunista a nivel pulmonar, no obstante, dada la presencia de tos no productiva cumplía con criterios de sintomático respiratorio en paciente con diagnóstico de VIH, por lo que se realizó TAC de tórax con hallazgos descritos.

Otro aspecto a señalar que hace infrecuente el caso presentado, es el hecho de que no se encontró evidencia de meningoencefalitis criptocócica concomitante a la criptococosis pulmonar, ya que ha sido descrito en la literatura que *C. neoformans* en el paciente con diagnóstico de VIH, presenta predilección por invadir el sistema nervioso central, siendo la meningoencefalitis criptocócica la forma de presentación más frecuente

en el 77-86 % de los casos de criptococosis asociada a VIH (10). Por esta razón, en este caso se decidió realizar una punción lumbar, siguiendo las recomendaciones internacionales que sugieren descartar la presencia de meningitis en pacientes inmunocomprometidos con criptococosis pulmonar ante el alto riesgo de enfermedad diseminada, la cual fue descartada (5).

Respecto a la identificación de *Cryptococcus neoformans* resistente a anfotericina B reportada posteriormente y que es motivo del presente reporte, destacamos que es un hallazgo infrecuente, teniendo en cuenta que estudios de susceptibilidad han mostrado que la mayoría de aislamientos de *C. neoformans* permanecen altamente susceptibles a la anfotericina B (99 % de susceptibilidad a una MIC de <1 g/ml) en un período de 15 años (11). En efecto, la resistencia clínicamente significativa a anfotericina B se considera extremadamente rara, debido principalmente a que este antifúngico actúa contra un componente constitutivo

dentro de la fisiología celular del hongo, el ergosterol (12). El mecanismo explicativo de la resistencia frente a anfotericina B reportada en nuestro caso, no está claro aún en la literatura actual. Pese a esto, estudios en otras especies fúngicas y en un aislamiento de *C. neoformans* resistente, sugieran que mutaciones a nivel de genes involucrados en la biosíntesis de ergosterol, producen una reducción en el contenido celular del mismo, limitando así el blanco terapéutico frente al cual se dirige la anfotericina B (13, 14, 15). Otro estudio mostró que entre los factores que disminuyen la susceptibilidad a anfotericina B en *C. neoformans*, se encuentran la melanina, un mayor tamaño de la cápsula y un ambiente con bajo contenido de nitrógeno (16).

Finalmente, en cuanto al manejo indicado para el caso de la criptococosis pulmonar, los estudios han propuesto desde monoterapia con azoles hasta terapias combinadas de fluconazol, anfotericina B y flucitosina, con las cuales se han visto diferentes impactos en la mortalidad. En este caso particular, ante el reporte de resistencia a la anfotericina B, se decidió adicionar al manejo flucitosina 1500 mg IV cada 6 horas al esquema de inducción, teniendo en cuenta las recomendaciones de la literatura y el efecto sinérgico de este antifúngico en combinación con la anfotericina B (1,17,18). Se obtuvo una adecuada respuesta al manejo sin evidencia de lesiones recidivantes como se apreció en la imagen de control posterior al tratamiento.

Conclusión

En pacientes con infección por VIH la forma más frecuente de presentación de una infección por *Cryptococcus* es el compromiso meníngeo, mucho menos frecuente son las formas localizadas de la enfermedad, en especial en el paciente con inmunosupresión severa; en nuestro caso evaluamos una paciente con inmunosupresión grave y criptococoma pulmonar como manifestación de infección localizada. El pilar del tratamiento se basa en terapias combinadas con anfotericina B, sin embargo, es de extrema importancia realizar fungigrama dado el riesgo de recaída en caso de no dar el antifúngico adecuado.

Conflicto de interés: para la realización de este reporte de caso, nosotros los autores no declaramos conflictos de interés.

Aprobación comité de ética: reporte de caso avalado por comité de ética de la Subred Integrada de Servicios de Salud Norte ESE, a través del acta UI-24-22.

Consentimiento para publicación: se cuenta con consentimiento informado de paciente y consentimiento de institución para publicación del reporte de caso (UMHES Simón Bolívar).

Disponibilidad de los datos: el conjunto de datos correspondiente a la información clínica de la paciente no está disponible públicamente debido a confidencialidad de la información personal, pero está disponible a través del autor de correspondencia.

Contribución de los autores: todos los autores han contribuido con la concepción, diseño del trabajo, obtención, interpretación y análisis de datos, así como la redacción y revisión del documento.

Referencias

1. Yamamura D, Xu J. Update on Pulmonary Cryptococcosis. *Mycopathologia*. 2021;186:717–728. doi: 10.1007/s11046-021-00575-9
2. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):493-514. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.012.
3. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873-881. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
4. Escandón P, Lizarazo J, Agudelo CI, Castañeda E. Cryptococcosis in Colombia: Compilation and Analysis of Data from Laboratory-Based Surveillance. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(1):32. doi: 10.3390/jof4010032.
5. Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F., Goldman D.L., Graybill J.R., Hamill R.J., Harrison T.S., Larsen R.A., Lortholary O., Nguyen M.H., et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis*. 2010;50:291-322. doi: 10.1086/649858.
6. Perfect J, Cox G. Drug resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Drug Resistance Updates*.

- 1999;2(4):259-269. doi: 10.1054/drup.1999.0090.
7. Bermas A, Geddes-McAlister J. Combatting the evolution of antifungal resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Mol Microbiol*. 2020;114(5):721-734. doi: 10.1111/mmi.14565.
 8. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol*. 2019;57(2):133-150. doi: 10.1093/mmy/myy086. PMID: 30329097.
 9. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, Chen CY. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest*. 2006;129(2):333-340. doi: 10.1378/chest.129.2.333.
 10. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS*. 2013;2013:471363. doi: 10.1155/2013/471363.
 11. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, Doern GV, Diekema DJ. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol*. 2005;43(5):2163-7. doi: 10.1128/JCM.43.5.2163-2167.2005.
 12. Robbins N, Caplan T, Cowen LE. Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annu Rev Microbiol*. 2017;71:753-775. doi: 10.1146/annurev-micro-030117-020345
 13. Kelly SL, Lamb DC, Taylor M, Corran AJ, Baldwin BC, Powderly WG. Resistance to amphotericin B associated with defective sterol delta 8->7 isomerase in a *Cryptococcus neoformans* strain from an AIDS patient. *FEMS Microbiol Lett*. 1994 ;122(1-2):39-42. doi: 10.1111/j.1574-6968.1994.tb07140.x.
 14. Bhattacharya S, Esquivel BD, White TC. Overexpression or Deletion of Ergosterol Biosynthesis Genes Alters Doubling Time, Response to Stress Agents, and Drug Susceptibility in *Saccharomyces cerevisiae*. *mBio*. 2018;9(4):e01291-18. doi: 10.1128/mBio.01291-18.
 15. Sanglard D, Ischer F, Parkinson T, Falconer D, Bille J. *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(8):2404-2412. doi: 10.1017/S0269-915X(03)00207-6
 16. Momin M, Webb G. The Environmental Effects on Virulence Factors and the Antifungal Susceptibility of *Cryptococcus neoformans*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6302. doi: 10.3390/ijms22126302.
 17. Schwarz P, Janbon G, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E. Combination of amphotericin B with flucytosine is active in vitro against flucytosine-resistant isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(1):383-5. doi:10.1128/AAC.00446-06.
 18. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, Ford N. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD005647. doi: 10.1002/14651858.CD005647.pub3.

Abordaje de lesiones pulmonares periféricas para el diagnóstico de cáncer pulmonar

Approach to peripheral lung lesions for the diagnosis of lung cancer.

Miguel Suárez Cuartas¹, Nelson Páez Espinel², Jacqueline Mugnier Quijano³,

Resumen

Paciente femenina de 89 años asintomática respiratoria con antecedente de cáncer de mama hace 20 años, cáncer de tiroides hace 14 años. Hace tres años en estudio radiológico de tórax se identifica nódulo sólido con ligero halo en vidrio esmerilado de 12.7mm en el segmento posterior del lóbulo superior derecho. Durante seguimiento imagenológico actual se identifica nódulo sólido espiculado de 22x9 mm en el segmento posterior del lóbulo superior derecho. El grupo multidisciplinario considera la realización de ultrasonido endoscópico bronquial radial (EBUS radial) en conjunto con examen rápido *in situ* (ROSE) para abordaje y diagnóstico de la lesión.

Palabras clave: neoplasias pulmonares; cáncer de pulmón; adenocarcinoma del pulmón; broncoscopia.

Abstract

Respiratory asymptomatic 89-year-old female patient with a history of breast cancer 20 years ago, thyroid cancer 14 years ago. 3 years ago, in a chest radiological study, a solid nodule with a slight ground glass with halo sign of 12.7mm was identified in the posterior segment of the right upper lobe. Current imaging identified a 22x9 mm solid spiculated nodule in the posterior segment of the right upper lobe. A multidisciplinary group

¹ Pediatra, Fellow de neumología pediátrica, Universidad de La Sabana, Fundación Neumológica Colombiana.

² Internista, Neumólogo intervencionista, Fundación Neumológica Colombiana.

³ Patóloga, Jefe del Departamento de Patología, LaCardio – Fundación Cardioinfantil.

considers performing radial bronchial endoscopic ultrasound (radial EBUS) in conjunction with rapid *in situ* examination (ROSE) for approach and diagnosis of the lesion.

Keywords: Lung Neoplasms; Cancer; Lung; Adenocarcinoma of Lung; Bronchoscopy.

Introducción

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente y la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. El adenocarcinoma es el subtipo de cáncer de pulmón más prevalente. Se ha demostrado que los exámenes de detección identifican la enfermedad en etapa temprana detectando casos asintomáticos que son susceptibles de tratamiento con intención curativa. Para obtener un diagnóstico histopatológico en el caso de lesiones pulmonares periféricas, se pueden tomar muestras mediante broncoscopia o a través de una ruta transtorácica bajo guía de imágenes. El reto para el neumólogo broncoscopista incluye en primer lugar navegar por el árbol bronquial hasta el sitio de la lesión y posteriormente obtener una muestra del interior de la misma.

Presentación del caso

Paciente femenina de 89 años asintomática respiratoria con antecedentes de cáncer de mama hace 20 años tratada con resección quirúrgica, quimioterapia, radioterapia y tamoxifeno por cinco años y cáncer de tiroides hace 14 años tratada con resección quirúrgica y yodoterapia. Hace tres años en estudio radiológico de tórax se identifica nódulo sólido con ligero halo en vidrio esmerilado de 12.7mm en el segmento posterior del lóbulo superior derecho. Se planteó biopsia percutánea pero por localización alejada de la pleura el grupo de radiología intervencionista consideró contraindicada por alto riesgo de neumotórax y de

lesión del paquete neurovascular axial. Se planteó biopsia en cuña por cirugía de tórax, pero la paciente no aceptó el procedimiento. Se indicó seguimiento imagenológico y recientemente se identifica nódulo sólido espiculado de 22x9mm en el segmento posterior del lóbulo superior derecho. La Junta de oncología indica la realización de ultrasonido endoscópico bronquial radial (EBUS radial) en conjunto con examen rápido *in situ* (ROSE), método con el cual se logró obtener una muestra adecuada para estudio con diagnóstico intraoperatorio y posterior reporte definitivo de cáncer de pulmón con adenocarcinoma infiltrante acinar con extenso componente lepidico. Se indicó estadificación con PET scan y resonancia magnética cerebral que demostró metástasis a SNC considerando estadificación definitiva T1BNXM1A; se indicó manejo con osimertinib.

Discusión

Las etapas más tempranas en el desarrollo de adenocarcinomas de pulmón son visibles mediante tomografía computarizada como nódulos en vidrio esmerilado. Estos nódulos preinvasivos pueden progresar con el tiempo para convertirse en adenocarcinomas de pulmón invasivos. El diagnóstico temprano puede cambiar el desenlace de la enfermedad, pero el estudio de tejido de lesiones pulmonares periféricas puede ser un desafío. En el pasado, la broncoscopia flexible y toma de biopsia transbronquial era la herramienta comúnmente utilizada para este propósito, pero su rendimiento diagnóstico es limitado. El ultrasonido endoscópico bronquial (EBUS) ha mostrado ser un método seguro y con un alto rendimiento diagnóstico mayor al 70 % que, en compañía con examen rápido *in situ* (ROSE) puede verse aumentado, garantizando la obtención de una muestra adecuada y disminuyendo el tiempo del procedimiento, por lo tanto, debe considerarse este abordaje para un diagnóstico adecuado de estas lesiones.



Figura 1. Tomografía de toráx (A. Corte Lateral, B. Corte Axial, C. Coronal): nódulo sólido espiculado de 22x9 mm en el segmento posterior del lóbulo superior derecho

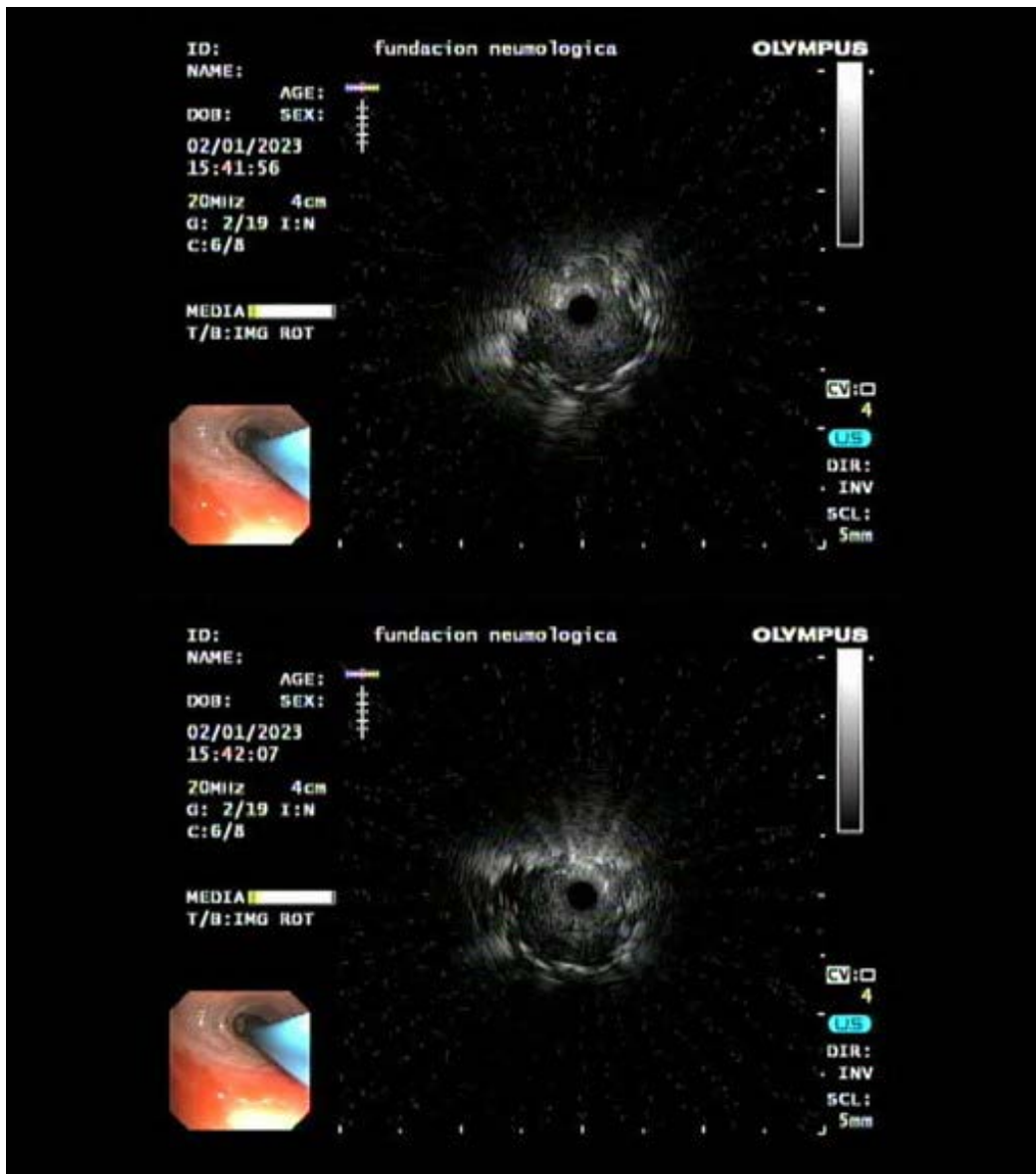


Figura 2. El ultrasonido endoscópico bronquial (EBUS) con imágenes típicas de ultrasonido de tumor sólido maligno con bordes definidos, con ausencia de broncograma

Referencias

1. Succony L, Rassl DM, Barker AP, McCaughan FM, Rintoul RC. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: Detection, pathology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2021 Sep;99:102237. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102237.
2. Kuhn E, Morbini P, Cancellieri A, Damiani S, Cavazza A, Comin CE. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica.* 2018 Mar;110(1):5-11. PMID: 30259909.
3. Ali MS, Trick W, Mba BI, Mohananey D, Sethi J, Musani AI. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017 Apr;22(3):443-453. doi: 10.1111/resp.12980.
4. Elzamy S, Al-Habib A, Toraih EA, Jani PP,

Thomas-Ogunniyi J, Sun H, Liu J, Zhu H, Buryanek J, Guo T, Zhang S. The optimal approach of EBUS-FNA rapid on-site evaluation (ROSE): a five-year experience from a large academic medical center. *J Am Soc Cytopathol.* 2022 Sep-Oct;11(5):328-333. doi: 10.1016/j.jasc.2022.06.002.

5. Giraldo-Cadavid L, Páez-Espinel N, Mugnier J, Viola L, Jiménez L, Suárez M, Durán M, Herrera H, Flandes J. Rendimiento diagnóstico del EBUS y efecto del ROSE en la Fundación Neumológica Colombiana. Libro de Resúmenes 14° Congreso ALAT. *Respirar* 2021.

Quistes pulmonares no subpleurales: un reto diagnóstico

Non-subpleural lung cysts: a diagnostic challenge

Horacio Giraldo Estrada, FCCP¹

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 59 años, previamente sana, quien consulta por disnea de esfuerzos un año después de haber presentado una infección por COVID-19 sin síntomas respiratorios graves y manejada en forma ambulatoria. La TAC de tórax demostró varios quistes intraparenquimatosos con función pulmonar normal. Se discuten las posibilidades diagnósticas y las patologías más frecuentes que pueden producir estos quistes pulmonares.

Palabras clave: Disnea; COVID-19; quistes; reflujo gastroesofágico; quistes pulmonares; quistes parenquimatosos; quistes intraparenquimatosos no subpleurales.

Abstract

Here we present the case of a 59-year-old patient, previously healthy, who consulted for exertional dyspnea one year after having presented a COVID-19 infection without severe respiratory symptoms and managed on an outpatient basis. Chest CT showed several intraparenchymal cysts with normal lung function. The diagnostic possibilities and the most frequent pathologies that can produce these pulmonary cysts are discussed.

Keywords: Dyspnea, COVID-19; Cysts; Gastroesophageal Reflux; pulmonary cysts; parenchymal cysts; non-subpleural intraparenchymal cysts.

¹ Médico Internista Neumólogo, Clínica del Country
Correo electrónico:
hgiraldoe@asoneumocito.org

Presentación del caso

Se trata de una paciente de 59 años, vista en consulta externa un año después de haber tenido COVID-19 manifestado por cuadro de cefalea, dolor en el cuerpo y tos durante unos tres meses, manejado en forma domiciliaria. Refiere tos seca leve después del episodio de COVID-19, asociada a molestia faríngea y un poco de disnea con ejercicios. Ocasionalmente siente el dolor en el cuerpo generalizado en forma transitoria. Refiere además sentir reflujo gastroesofágico (RGE) en el último año y dolores articulares matutinos que mejoran una hora después de levantarse. En sus antecedentes tiene diagnóstico de colon irritable desde 20 años antes en tratamiento con alverina con simeticona y probióticos. Toma 75 mcg de levotiroxina por hipotiroidismo desde los 44 años y pregabalina por diagnóstico de fibromialgia desde los 54 años. A la paciente le resecaron un Schwannoma en arco cigomático derecho 10 años antes de su consulta. Su menopausia fue a los 54 años.

La paciente ha trabajado como empleada bancaria toda su vida, sin historia de exposiciones a tóxicos ambientales, excepto por fumar dos cigarrillos

mensuales por cinco años hasta los 23 años. Tiene como mascota un perro en su casa hace 10 años. Los exámenes de laboratorio son normales, incluyendo Test RA y anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (ENA).

Al examen físico se encuentra una paciente en buenas condiciones generales, TA: 133/82, FC: 70x', FR: 16x' y SaO₂: 93 % al aire a nivel de Bogotá. El examen no demuestra anomalías a la auscultación pulmonar ni cardíaca.

Se solicitan estudios de laboratorio que son normales incluyendo electroforesis de proteínas, espirometría normal (Figura 1) y tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax que demuestra varios quistes pulmonares en lóbulos superiores y lóbulo inferior izquierdo (Figura 2). Se realizó un estudio de cinedeglución que demostró escasos episodios de RGE infracarinal, sin alteraciones en la deglución ni en la motilidad esofágica. Se solicitó un estudio de caminata de 6 minutos (C6M) que fue normal, caminando el 112 % de lo predicho, con SaO₂ inicial de 94 % y final de 96 %. Sin embargo, reportó disnea Borg 7 y Fatiga Borg 5 al final del estudio.

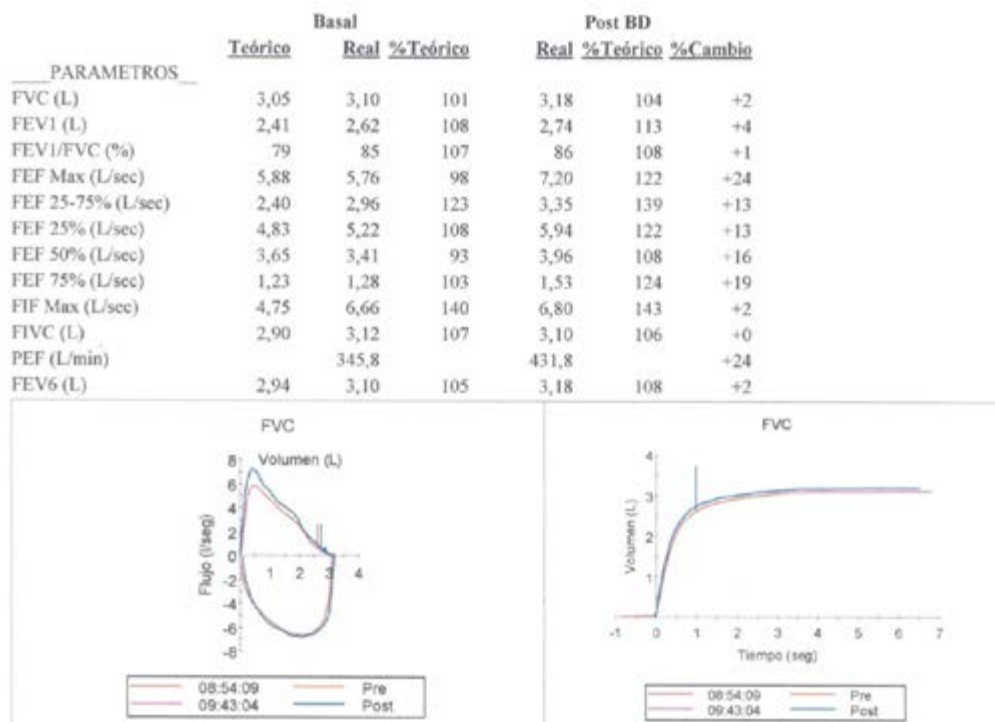


Figura 1. Espirometría y Curva de Flujo volumen normal.

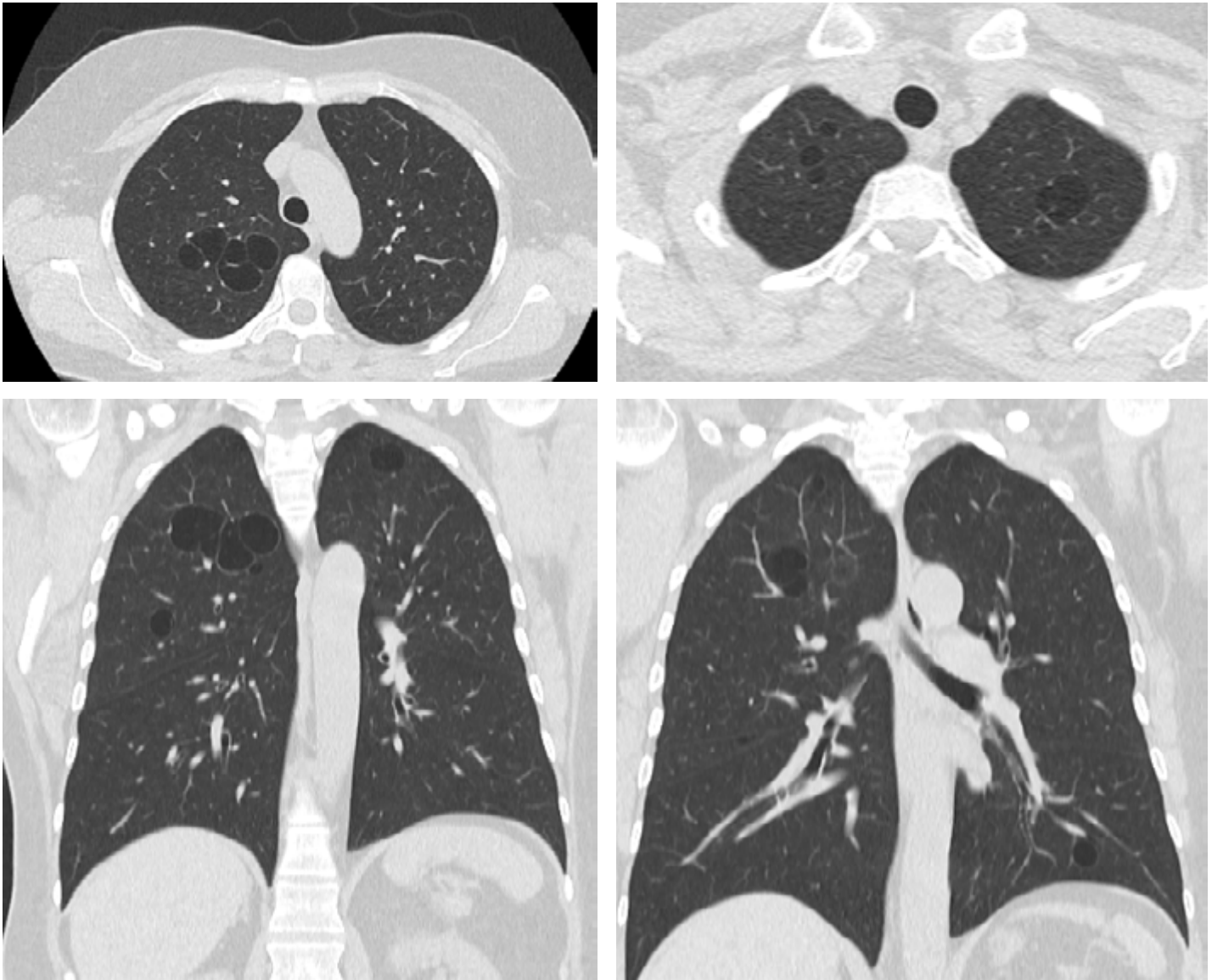


Figura 2. Tomografía axial computarizada, que muestra varios quistes pulmonares en lóbulos superiores y en la base izquierda

Discusión

Definición y epidemiología

La presencia de quistes pulmonares es la actualidad es un evento frecuente y a menudo fortuito, en la medida en que se ha hecho más disponible la realización de estudios tomográficos del tórax, y se solicitan usualmente por motivos diferentes a la búsqueda de quistes pulmonares. Los quistes pulmonares se

observan como espacios redondeados, regulares o irregulares llenos de aire o líquido, bordeados por una pared muy delgada (1 a 3 o 4 mm), homogénea, de tipo epitelial o fibrosa, conformando una interfase bien definida con el parénquima pulmonar circundante (1-4). Se pueden presentar en pacientes normales o asociados a algunas patologías (1). No se conoce exactamente el mecanismo de formación de los quistes, aunque hay tres posibles procesos que se han propuesto: mecanismo de válvula en las pequeñas

vías aéreas con dilatación de espacios distales, necrosis isquémica de pequeños bronquiolos y remodelación secundaria a enzimas proteolíticas que degradan la matriz (4).

Un estudio que analizó retrospectivamente 34.801 TAC de tórax se encontró que en 2.954 pacientes que tenían diagnóstico de carcinoma de célula no pequeña, el 1 % se asociaba con quistes pulmonares, más frecuente en pacientes con adenocarcinoma que en pacientes con carcinoma escamocelular. En este estudio, 2/3 de los casos mostraron engrosamientos en la pared, aumento en las loculaciones o en el tamaño o la atenuación de un nódulo mural o reemplazo del quiste por una masa (5), datos que nos deben poner en alerta para la realización de estudios histológicos.

Las lesiones pulmonares solitarias con paredes de más de 15 mm de grosor son malignas en el 95 % de los casos; en forma contraria, las lesiones quísticas de pared delgada son benignas en el 92 % de los casos (2).

Síntomas

Usualmente los quistes pulmonares son un hallazgo casual en pacientes sin síntomas, aunque a veces se encuentran en estudio de pacientes con tos o disnea o neumonías a repetición (1-2). Rara vez se presenta ruptura de un quiste con aparición de neumotórax espontáneo secundario, presentando en ese caso disnea y dolor torácico (1).

Diagnóstico

La tomografía axial computarizada (TAC) es necesaria como punto de partida, por la poca sensibilidad de la radiografía simple para su diagnóstico. La utilización de las proyecciones de mínima intensidad favorece precisar las imágenes de quistes, al eliminar las estructuras de mayor densidad, como los vasos sanguíneos (1). Los quistes intraparenquimatosos sin otras anomalías en la TAC, pueden clasificarse como a) aislados o incidentales, o b) focales, multifocales o difusos (1). Los quistes solitarios pueden aparecer en cualquier parte de los pulmones, usualmente son hallazgo casual en estudios solicitados por otras razones y generalmente se trata de quistes incidentales, quistes broncogénicos, neumatoceles o secuelas de neumonía o trauma. Los quistes focales

son varios quistes ubicados en un mismo lóbulo, los multifocales comprometen varios lóbulos, pero no todos ellos, mientras que los quistes difusos están presentes en los cinco lóbulos pulmonares (1).

Los quistes pulmonares, según su localización, número, distribución y hallazgos tomográficos, pueden clasificarse en estos grupos (1):

1. Quistes subpleurales, solitarios o multifocales;
2. Quistes parenquimatosos sin hallazgos adicionales en la TACAR, solitarios o múltiples;
3. Quistes parenquimatosos en asociación con nódulos;
4. Quistes parenquimatosos en asociación con infiltrados de vidrio esmerilado.

Este caso pertenece a la categoría de quistes parenquimatosos sin hallazgos adicionales.

Cuando los quistes son únicos (solitarios) son frecuentemente secuelas de trauma o infección, pero cuando se presentan múltiples quistes, el diagnóstico diferencial incluye linfangioleiomiomatosis (LAM), esclerosis tuberosa (ET) con compromiso pulmonar, síndrome de Birt Hogg Dubé (BHD), la neumonía intersticial linfoide (NIL) y la bronquiolititis folicular (BF). El síndrome BHD es un trastorno autosómico dominante que presenta lesiones cutáneas (fibrofoliculoma, tricodiscoma), tumores renales y quistes pulmonares (1,6) que se presentan usualmente en la cuarta y quinta décadas de la vida, pero se han descrito en edades tempranas y en pacientes mayores también (6). Su distribución es principalmente basal (6). La LAM y la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (HCLP) son las patologías neoplásicas más frecuentes asociadas a los quistes pulmonares (3,7).

En la LAM, patología que se presenta en mujeres en edad fértil y usualmente aquejan disnea de esfuerzos o neumotórax espontáneo (1,7) se produce una proliferación de células musculares lisas inmaduras y células epitelioides perivasculares alrededor de los vasos linfáticos, que va reemplazando progresivamente el parénquima pulmonar (7). La TACAR de tórax usualmente muestra quistes regulares redondeados, de pared delgada, de 2 a 30 mm distribuidos difusamente en ambos pulmones (4,7). El hallazgo histológico descrito y la expresión de HMB-45 en

el tejido son la clave del diagnóstico definitivo (7). Sin embargo, ante un cuadro clínico y tomográfico compatible, el diagnóstico puede confirmarse con la presencia angiomiolipomas, derrame pleural quiloso, linfangioleiomiomas (4) o la medición de los niveles séricos del factor de crecimiento endotelial vascular-D (VEGF-D), que cuando es superior a 800 pg/mL tiene alta sensibilidad para el diagnóstico de LAM, evitando la biopsia pulmonar (4,8). La LAM puede aparecer en forma esporádica o en la forma hereditaria asociada a esclerosis tuberosa (ET) (1,4,7), denominándose complejo de ET (CET), en cuyo caso puede mostrar cambios nodulares difusos junto a la pared de los quistes (1).

El diagnóstico de esclerosis tuberosa se confirma con la presencia de dos criterios mayores o de un criterio mayor y dos menores, de acuerdo con la siguiente lista: (9)

Criterios mayores:

1. Tres o más máculas hipomelanóticas de al menos 5 mm de diámetro;
2. Tres o más angiofibromas o placas fibrosas cefálicas;
3. Dos o más fibromas ungueales;
4. Parche de Shagreen;
5. Múltiples hamartomas retinianos;
6. Displasia cortical;
7. Nódulos subependimales;
8. Astrocitoma de células gigantes subependimal;
9. Rabdomioma cardíaco;
10. Linfangioleiomiomatosis (LAM)*, y
11. Más de dos angiomiolipomas*.

*La combinación de LAM y más de dos angioliomas sin otros criterios, no llena los criterios para diagnóstico definitivo.

Criterios menores:

1. Lesiones cutáneas en “confeti”;
2. Más de tres fositas en el esmalte dental;
3. Más de dos fibromas intraorales;
4. Parches retinianos acrómicos;
5. Quistes renales múltiples, y
6. Hamartomas no renales.

En la HCLP, se encuentra un aumento en la migración de células de Langerhans y acumulación en los pulmones y otros órganos, que activa procesos inflamatorios (1), aunque no se ha aclarado totalmente si se trata de un trastorno inflamatorio o una enfermedad neoplásica policlonal (7). La mayoría de los pacientes están entre los 20 y 50 años y se encuentra historia de tabaquismo activo o pasivo hasta en el 90 % de ellos, haciéndola una enfermedad casi exclusiva de fumadores activos o exfumadores (4,7). Actualmente se considera una neoplasia mioide inflamatoria donde el tabaquismo induce proliferación anormal y migración al pulmón de células dendríticas mutadas por la kinasa de la proteína activadora de mitógenos (MAP), produciendo la histiocitosis de células de Langerhans (4). Aunque esta enfermedad puede cursar en forma asintomática, los pacientes usualmente manifiestan disnea de esfuerzos, tos o neumotórax espontáneo, hasta en 15 a 70 % de los casos (1,7). Radiológicamente los hallazgos varían con el estadio de la enfermedad, presentando nódulos alrededor de los bronquiolos en etapas tempranas que se cavitan y van formando verdaderos quistes en etapas más avanzadas. Usualmente son quistes de pared delgada, de 1 a 20 mm, pero pueden presentarse lesiones con pared gruesa, de formas bizarras y paredes irregulares (4). Su ubicación es preferencialmente en los lóbulos superiores, con preservación de las bases y los ángulos costofrénicos, que pueden desaparecer espontáneamente o al suspender el tabaquismo (1,7).

En la neumonía intersticial linfoide (NIL) y la bronquiolitis folicular (BF) se presentan quistes pulmonares difusos aleatorizados, usualmente entre 1 y 3 cm de diámetro que pueden contener estructuras internas, asociados a opacidades en vidrio esmerilado y nódulos centrolobulillares o subpleurales (4). La NIL es una infiltración linfocítica intersticial del parénquima pulmonar, mientras la bronquiolitis folicular (BF) es una hiperplasia de folículos linfoides en la pared de los bronquiólos y vasos sanguíneos. La mayoría de casos de NIL y BF se asocian a patologías reumatológicas tales como artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (LES) o trastornos de la inmunidad como inmunodeficiencia variable común o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo que estos pacientes se presentan frecuentemente con síntomas sistémicos como prurito, síndrome seco o Raynaud (4).

La asociación de quistes y nódulos pulmonares pueden verse en neumonía intersticial linfoide (NIL), pero también en amiloidosis o en enfermedades de depósito de cadena liviana y en histiocitosis de células de Langerhans. La presencia de lesiones en vidrio esmerilado hace pensar en procesos infecciosos como en la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o menos frecuentemente en enfermedades difusas pulmonares, como la neumonía intersticial descamativa (NID) (1).

El diagnóstico diferencial de los quistes pulmonares se basa en el tamaño y forma del quiste, el contorno interno de su pared, el contenido, presencia de estructuras internas, asociación con estructuras adyacentes, distribución dentro del pulmón, presentación clínica y tasa de desarrollo o progresión (2, 6). Deben excluirse las cavitaciones cuya pared usualmente es mayor de 4 mm de espesor; el enfisema centrolobulillar que usualmente presenta zonas de hiperlucidez de distribución apical sin paredes bien definidas; las bronquiectasias quísticas que se acompañan de dilataciones bronquiales y vaso acompañante (signo del anillo de sello), y las imágenes en panal de abejas, que usualmente son de paredes entre 1 a 3 mm y se acompañan de alteración de la arquitectura pulmonar con lesiones adosadas unas a otras y reticulación del pulmón circundante (1). Se han descrito septos y estructuras vasculares dentro de los quistes debidos a bronquitis folicular (FB), neumonía intersticial linfoide (LIP), pero no en los quistes presentes en LAM o histiocitosis de células de Langerhans (PLCH) (6).

En este caso, el diagnóstico más probable es LAM con función pulmonar preservada, por lo cual, en vista de la edad de la paciente, la conducta es control periódico de la TAC de tórax y la función pulmonar, evitando tratamientos con estrógenos en su etapa de menopausia.

Conclusión

La presencia de quistes intraparenquimatosos no subpleurales constituye un reto diagnóstico, dado que en épocas recientes se están diagnosticando cada vez con mayor frecuencia por la mayor disponibilidad y solicitud de estudios tomográficos por otros motivos.

Si bien el cuadro clínico y radiológico puede orientar la mayoría de las veces el diagnóstico, en ocasiones es necesario recurrir a estudios histológicos, dada la posibilidad de presencia de enfermedades neoplásicas.

Referencias

1. Raouf S, Bondalapati P, Vydyula R, Ryu JH, Gupta N, Raouf S, et al. Cystic Lung Diseases: Algorithmic Approach. *Chest*. 2016;150(4):945–65. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.026
2. Frick AE, Ankersmit HJ, Simonitsch-Klupp I, Hoetzenecker K. Difficulties in the differential diagnosis of large solitary pulmonary cysts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;34(6):1157–9. doi: 10.1093/icvts/ivab292
3. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1354–66. doi: 10.1164/rccm.201411-2094CI
4. Obaidat B, Yazdani D, Wikenheiser-Brokamp KA, Gupta N. Diffuse Cystic Lung Diseases. *Respir Care*. 2020 Jan;65(1):111–26. doi: 10.4187/respcare.07117
5. Fintelmann FJ, Brinkmann JK, Jeck WR, Troschel FM, Digumarthy SR, Mino-Kenudson M, et al. Lung Cancers Associated With Cystic Airspaces: Natural History, Pathologic Correlation, and Mutational Analysis. *J Thorac Imaging*. 2017;32(3):176–88. doi: 10.1097/RTI.0000000000000265
6. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):17–29. doi: 10.1164/rccm.201411-2096CI
7. Swol J, Würflein D, Böhm J, Ficker J. Two most common diagnoses among myriads of cystic lung diseases. *Hippokratia*. 2021;25(2):83–6. PMID: 35937517 PMID: PMC9347339
8. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al. Lymphangioliomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2017 Nov 15;196(10):1337–48. doi: 10.1164/rccm.201709-1965ST
9. Northrup H, Krueger DA, International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberos sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):243–54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001

Interrogantes y dilemas éticos de la relación entre profesionales de la salud y la industria farmacéutica

Questions and ethical dilemmas of the relationship between health professionals and the pharmaceutical industry

Álvaro Orlando Sarmiento Castro¹

“Un dilema ético, no implica tener que hacer una elección entre lo correcto y lo incorrecto, sino tener que elegir entre dos cosas correctas”

Rushworth Kidder

Resumen

La relación de la industria farmacéutica con los profesionales de la salud y las asociaciones que los congregan ha presentado siempre cuestionamientos y retos frente a la ética, la autonomía, la independencia, la transparencia, la conveniencia y la repercusión final sobre el paciente como actor pasivo, pero fundamental en los sistemas de salud.

El presente artículo de reflexión plantea los conflictos más frecuentes que se dan: económicos, científicos, académicos y de reconocimiento personal y social, generando inquietudes alrededor de ellos y, de otra parte, muestra cómo tanto academia, profesionales, industria y Estados, han buscado y siguen buscando procedimientos, maneras y hasta códigos deontológicos que permitan alcanzar una interacción fluida, transparente y ética.

Finalmente, se analiza si estas innovaciones, normativas y propósitos de buena voluntad, han permitido ya alcanzar los objetivos planteados o estamos cerca de lograrlos.

Palabras clave: ética médica; ética profesional; sociedades médicas; asociaciones de profesionales; industria farmacéutica; ética farmacéutica; conflicto de intereses.

¹ Especialista en Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Especialista en Bioética – Universidad de La Sabana. Exdirector de los departamentos médicos de Janssen Cilag – Novartis y Afidro.

Abstract

The relationship of the pharmaceutical industry with health professionals and the associations that bring them together have always raised questions and challenges regarding ethics, autonomy, independence, transparency, convenience and the final impact on the patient, such as passive but fundamental actor in health systems.

This reflection article raises the most frequent conflicts that occur economic, scientific, academic and personal and social recognition, generating concerns around them, and on the other hand, it shows how academia, professionals, industry and states have sought and continue to looking for procedures, ways and even deontological codes that allow a fluid, transparent and ethical interaction to be achieved.

Finally, it analyzes whether these innovations, regulations and goodwill proposals have already allowed us to achieve the aims set or we are close to achieving them.

Keywords: Ethics; Professional; Societies; Medical; Drug Industry; Ethics; Pharmacy; Conflict of Interest.

Cuando decidimos realizar una evaluación de nuestra relación con otro y, más aún, desde el campo de la ética, seguramente lo que estamos buscando es entender la dinámica que se desarrolla, analizar la importancia y la conveniencia de mantener la misma y seguramente encontrar reglas y parámetros que nos permitan alcanzar una relación clara, una interlocución adecuada y un resultado por hoy conocido como “ganador-ganador” para las partes (2).

La relación entre los profesionales de la salud y la industria farmacéutica funciona en doble vía, es una relación básicamente espontánea y lógica, derivada de las actividades intrínsecas que desarrollan las partes alrededor del cuidado de la salud de los seres humanos y que se ha establecido universalmente, por derecho propio, reconociéndose como necesaria, simbiótica y condicionada “tú me ayudas, yo te ayudo”.

Probablemente no ha sido en su transcurrir la más sincera, transparente y ética, dado que lo reconozcamos o no, existen intereses propios de las partes y, por ende, existen también conflictos y dilemas de carácter

ético, que generan a su vez interrogantes frente a la pertinencia y conveniencia de esta relación (3,4,5).

Si quisiéramos hacer una identificación puntual, de al menos los intereses más relevantes que poseen los profesionales de la salud y la industria farmacéutica al iniciar su interrelación, tendríamos que mencionar como fundamental y en primera instancia, los intereses de carácter económico.

La industria claramente desea y busca que los productos farmacéuticos que investiga y desarrolla, lleguen al mercado y se vendan cada vez más, soportados por la decisión y la prescripción que hacen los facultativos. Esta es una pretensión básicamente legal y ética, que obedece al principio general de todas las empresas y de sus inversionistas, quienes ante un determinado monto de inversión, esperan un retorno proporcional y una ganancia adicional, para seguir construyendo empresa, investigando, generando empleos y, en general, desarrollando el entorno.

Desde el punto de vista de los profesionales de la salud y de las asociaciones médico-científicas, el interés económico no siempre es tan manifiesto ni tan aceptado, pero lo cierto es que está ahí, presente.

Cuando hablamos de las asociaciones científicas en general y particularmente de las que existen en Colombia, éstas entran dentro de una figura legal denominada “Entidades sin ánimo de lucro”, las cuales son personas jurídicas que se constituyen por la voluntad de asociación o creación de una o más personas (naturales o jurídicas) para realizar actividades en beneficio de sus asociados, terceras personas o la comunidad en general. La característica básica de estas entidades es que no persiguen el reparto de utilidades entre sus miembros, sino que se invierten en su propio objeto social (6).

No obstante, y sin desconocer su estatus legal y tributario, sabemos realmente que al final de la jornada, las asociaciones están interesadas en tener un ingreso económico creciente para invertir en sus propias actividades de educación, desarrollo, promoción y procesos administrativos. Si bien es cierto que su ánimo no es el lucro, menos aún este ánimo será la pérdida.

De otra parte, y si se trata de personas particulares entendidas como profesionales independientes, la mayoría de veces la búsqueda de recursos provenientes de la industria se orientan a atender programas educativos, congresos médico-científicos, investigación clínica y honorarios por conferencias.

Los procedimientos y procesos para la contratación y el pago de los diferentes servicios a las asociaciones y a los profesionales de la salud independientes, pueden diferir en el grado de exigencia o flexibilidad que demanda cada caso en particular. Por ejemplo, la revisión y aprobación que desde ambas orillas realizan los departamentos médicos, financieros y jurídicos de la industria y de las asociaciones científicas, cumplen con un mayor grado de exigencia, si los mismos son comparados con los acuerdos que se realizan individualmente con los profesionales independientes.

Si todo lo anterior es correcto y creo que todos lo reconocemos en el día a día, deberíamos entonces aquí alcanzar una primera conclusión: que sí existe de parte y parte un evidente interés económico.

Ahora, teniendo establecida esta verdad bajo un reconocimiento explícito, podríamos entrar a evaluar si las formas y prácticas que actualmente se llevan a cabo para alcanzar estas divisas, son éticamente aceptables.

En otras palabras, no podemos negar verdades subyacentes maquillando el tema. Entonces, la inquietud, la duda y el dilema se basarán en el cómo se llega al fin planteado en la transparencia de ese proceso y no en la naturaleza propia de los intereses que cada una de las partes tiene.

Para iniciar la evaluación de las prácticas actuales que conllevan esta interrelación, podríamos entrar a considerar algunas y preguntarnos si están siendo éticas o no:

- Las auditorías y cuantificación de las prescripciones médicas por parte de la industria para otorgar patrocinios.
- Las evaluaciones y categorizaciones del potencial de los médicos como influenciadores, con el mismo fin.
- El cobro económico por parte de las asociaciones sin ánimo de lucro, de tarifas por

avales a eventos y congresos.

- La forma equitativa y justa para la asignación y distribución de los recursos recibidos por parte de las asociaciones, para todos y cada uno de sus miembros.

Y podemos plantearnos adicionalmente otras preguntas, aún más de fondo:

- Por parte de las asociaciones ¿cuál es el interés real y quiénes se benefician del ingreso y ganancias cada vez más crecientes de dineros provenientes de todas las actividades que se desarrollan con las compañías farmacéuticas?
- ¿No podrían los laboratorios solos e independientemente desarrollar los mismos eventos e invitar el mismo número de participantes sin el involucramiento de las sociedades científicas?

Si por un momento admitimos que esta relación conlleva muchos interrogantes de transparencia y ética y que debiéramos cortar definitivamente la misma, para que cada uno trabaje y se dedique a lo suyo,

- ¿Cómo nos imaginamos que seguirían operando en vida real estas dos entidades: industria y asociaciones?
- ¿Qué actividades sobrevivirían y qué definitivamente desaparecería?
- ¿Cuál sería el balance final de este divorcio económico?

A más de ese interés primario económico que rige las relaciones del mundo en todos los ámbitos, existen otros intereses particulares de la relación: profesionales de la salud e industria farmacéutica a considerar, por ejemplo, intereses científicos y académicos desde las partes.

- ¿Es válido que la industria hable de que ella produce conocimiento, desarrolla actividades científicas y genera información que al transmitirla educa y desarrolla a los diferentes receptores?
- En verdad ¿solo las universidades, la academia y las instituciones de salud son las que pueden generar ciencia, conocimiento y educación?
- ¿Hay realmente plena independencia científica

y académica en los eventos organizados, desarrollados y avalados por una asociación?

- ¿Cómo entender, para estos mismos, la interacción y la concertación que se realiza entre las partes para conseguir conferencistas internacionales o desarrollar paneles específicos?
- ¿Cuál es el papel, la inversión y la participación real de los Estados y gobiernos como entes independientes en estos procesos de formación y desarrollo profesional?

Las grandes compañías farmacéuticas de investigación y desarrollo alrededor del mundo, se han propuesto tener en sus nóminas internas profesionales altamente calificados, muchos de ellos *PhD* en diferentes áreas de las ciencias biomédicas y tecnológicas, para generar soluciones de salud. Han creado áreas de bioética y comités técnico-científicos para generar y desarrollar protocolos de investigación clínica que cumplen con los más altos criterios médico, legales, éticos, regulatorios y científicos para ser desarrollados en todo el mundo. Pero de igual forma y no menos importante, las casas farmacéuticas contactan e interactúan con los Estados, las universidades, la academia y, en general, los profesionales de la salud más calificados y reconocidos para que participen activamente en comités de expertos externos, comités evaluadores o cumplan sus funciones como investigadores, docentes y expertos.

Debemos admitir que el conocimiento no es propiedad privada y que cada uno de los actores en referencia producen innovación e información, para las cuales, y lo puedo certificar a través de estos años de experiencia, la mejor forma de canalizarlas y transmitir las es el trabajo conjunto entre todas las partes, lo cual hace mucho más fácil la labor y conduce muy sólidamente hacia el éxito.

La alianza estratégica para la difusión del conocimiento entre asociaciones médico-científicas e industria farmacéutica, por ejemplo, a través de congresos de la especialidad, publicaciones, foros académicos y otros modelos habituales, no solo propicia una difusión masiva, rápida y efectiva para la actualización profesional, sino que estimula la presencia y el desarrollo de expertos en determinado tema.

La educación médica continuada requiere no solo de conocimientos sino también de dinero para poder llevarse a cabo y para lograrla a nivel personal. Actualmente en un porcentaje no inferior al 70 %, la industria farmacéutica en el mundo financia este tipo de programas educativos. No obstante, dilemas éticos en torno a sesgos, independencia y objetividad llevan a muchos profesionales de la salud y a las asociaciones médico-científicas a cuestionar día a día la conveniencia y la aceptación de estos dineros y de estos eventos (7,8,9).

¿Es realmente necesario que la industria farmacéutica financie todas las actividades y eventos que planean y desarrollan las asociaciones médico-científicas?

¿Por qué no invitar al Estado a invertir en la educación médica continuada de sus profesionales de salud?

Frente a estos interrogantes, todos sabemos y conocemos que, con recursos propios individuales, con dineros estatales, con fondos universitarios o con recursos propios de las asociaciones médico-científicas no se van a realizar los eventos ni se van a cubrir los costos necesarios para esa educación médica continuada.

- ¿Entonces qué debemos hacer?
- ¿Cancelamos definitivamente estas actividades de educación médica continuada?
- Si realmente la situación es tan oscura, crítica y antiética ¿por qué la seguimos haciendo?

De nuevo, considero que el problema planteado no obedece al qué sino al cómo se hacen las cosas, para que sean claras y transparentes frente a nosotros mismos, a nuestra consciencia y a cualquier observador o evaluador independiente.

Un tema de reciente aparición que genera por supuesto muchos interrogantes y dilemas éticos, lo constituye la elaboración de guías médicas y consensos bajo el patrocinio de las casas farmacéuticas interesadas, bien sea directamente hacia la asociación de la especialidad, hacia los profesionales deliberantes o hacia los dos, en donde en una u otra forma sería posible ver la inclusión de líneas terapéuticas, productos en concreto o servicios ligados a esa institución farmacéutica

patrocinante en los respectivos documentos finales (10).

- ¿Se está buscando en estas deliberaciones el bien primario del paciente y la mejor alternativa?
- ¿Se logra obrar bajo principios de equidad, beneficencia y justicia?
- ¿Hasta dónde el soporte económico brindado por la industria hace que se incline la balanza hacia algún lado?
- ¿Están claros, explícitos y documentados los conflictos de intereses que surgen y las fronteras para preservar la autonomía e independencia que deben enmarcar tanto las deliberaciones como las conclusiones?

Un tópico adicional de conflicto de intereses está basado en las situaciones de reconocimiento y prestigio para las partes.

Desde la industria, el nombre del laboratorio, la marca del producto, su experiencia en el área terapéutica particular y como resultado de todo esto el reconocimiento de pacientes, médicos y público en general, es un objetivo muy importante.

Desde la orilla de los profesionales y aunque muchas veces de dientes hacia fuera se diga NO a la participación o vinculación con las diferentes actividades de la industria, muchos de estos saben que el participar en los programas que generan las diferentes casas farmacéuticas no solo les proporcionan buenos ingresos económicos y la oportunidad de interactuar hombro a hombro con sus pares a nivel nacional e internacional, sino que esta vinculación se constituye en una excelente vitrina vendedora para su reconocimiento como clínicos, investigadores, expertos y docentes. Entonces el cuestionamiento individual surge: ¿me vinculo o me mantengo al margen? Y la exposición a la censura y crítica de los colegas emerge por múltiples razones y con variados argumentos.

Probablemente, el mayor número de profesionales de la salud en el país y en el mundo no tienen que lidiar con los conflictos antes mencionados. Pero seguramente sí lo deben hacer en la fase de comercialización, promoción y prescripción de los productos farmacéuticos, donde el abanico de posibilidades propuesto por ellos mismos

y con base en el dilema de interacción que se afronta, va desde abolir 100 % la relación con la industria, hasta quienes en el otro extremo valoran, aceptan y respetan la información que desde las compañías les comparten los profesionales de la visita médica y los MSLs (del inglés: *Medical Scientific Liason*).

A este particular, desde la industria y con el ánimo de hacer clara, transparente y explícita la información que se entrega a los profesionales de la salud, los códigos de ética hoy consignan y definen muy claramente lo que es información evidentemente promocional, mediante la cual se busca un impulso para el producto con su consecuente venta y rotación y lo que a marcada diferencia es información netamente académica y científica, con la cual lo único que se busca es difundir el nuevo conocimiento científico generado en el entorno del desarrollo de una línea de investigación.

La exigente formación y preparación de los profesionales de la visita médica, de los médicos y profesionales de la salud pertenecientes a los departamentos médicos de las compañías, el rigor científico de los materiales desarrollados por la industria para los profesionales externos de la salud, así como la forma y las características como se debe llevar a cabo y desarrollar el contacto para cada una de las categorías: promocional o científica, están también exhaustivamente definidos en los códigos y procedimientos deontológicos respectivos.

No obstante, y a pesar de todos los propósitos y esfuerzos, nuevas aristas e interrogantes llegan a la arena de los dilemas éticos para la toma imparcial de decisiones, por ejemplo, el contacto y la información de productos y dispositivos que coloca la industria en personas no prescriptoras, pero que forman parte de los equipos clínicos alrededor del profesional de la salud. Este contacto puede ser de forma directa o virtual, pero al final, quedan a disposición del equipo materiales audiovisuales, bonos, muestras de productos y líneas de contacto que se podrían entender como estrategias de *marketing* farmacéutico. En el estudio de referencia se registra que la información brindada al equipo se realiza en un 46 % versus 15 % en forma directa al prescriptor. ¿Podría este entorno ilustrado hacer cambiar las decisiones del líder frente a la conducta terapéutica de su paciente? (11).

Habiendo planteado estos grandes temas, permítanme recordar una vez más que el punto primario, final y común que debería unir a los profesionales de la salud y a la industria farmacéutica es EL PACIENTE, su bienestar y su salud.

La relación de la industria con los pacientes es de carácter indirecto e igualmente, hoy por hoy, está regida por patrones de conducta y protocolos de carácter ético y legal que buscan ávidamente proteger y salvaguardar la vida y la salud de los seres humanos. En cambio, la relación profesional de la salud-paciente, es una relación directa.

La responsabilidad primaria y fundamental de los profesionales de la salud recae sobre el cuidado y la protección de la vida y la salud del ser humano, de sus pacientes.

Para el cuidado y el restablecimiento de la salud, se contemplan deberes que tienen que ver con la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, por lo cual, es muy importante recordar los principios éticos fundamentales: Autonomía, Beneficencia, No maleficencia y Justicia, los cuales deben regir la relación médico-paciente, para evitar dudas y vacilaciones inapropiadas al tiempo de tomar una decisión frente al individuo (12).

La inquietud que permanece en el ambiente, es si realmente en esos precisos momentos el médico se podrá marginar de los mensajes promocionales y del impacto de la psicología social que ha recibido desde la industria. A decir de muchos profesionales de la salud, se afirma que esta influencia se obvia racionalmente por parte de ellos al momento de asumir una conducta, pero ¿funcionará su inconsciente en el mismo sentido? (13).

Identificados los anteriores factores y premisas no solo a nivel de nuestro país, sino a nivel universal, diría que desde hace 20 años y con un verdadero y creciente interés por parte de la industria y de todos los demás actores por construir una relación transparente, robusta y clara entre ella y los profesionales de la salud, se han venido desarrollando e implementando códigos deontológicos que facilitan y aclaran dichas interacciones por parte de organismos multinacionales,

universidades, asociaciones científicas y la propia industria (14-23).

La base común para todos ellos es el contar con una sección, apartado o comité de ética y deontología que se dedique a evaluar, revisar y proponer formas adecuadas de comportamiento y toma de decisiones acorde a las diferentes actividades planteadas dentro de la relación y que sean aplicables, aceptadas y practicables para sus propios miembros y sus interactuantes.

El espíritu primario general debería promover una cultura ética, profesional, transparente, que respete plenamente la independencia y la autonomía de los seres humanos, luche contra la corrupción, contra la implementación de prácticas que influyan inadecuadamente en la toma de decisiones y, en todo caso, priorice la salvaguarda de los interactuantes, de los pacientes y de la sociedad en general.

Si observamos por un momento las principales actividades que se llevan a cabo entre profesionales de la salud y la industria farmacéutica tendríamos que:

- Con sociedades científicas las actividades más importantes son: congresos, eventos, guías de práctica clínica e intervenciones oficiales.
- Con profesionales independientes están: educación, investigación clínica, intercambio científico y promoción.

En consecuencia, desde la industria y a manera de ejemplo cito y referencio el Código de Ética de Afidro, donde se han establecido unos macroprincipios fundamentales alrededor de estas interacciones: realizar siempre una contratación o un convenio formal, contar en todo caso con soportes financieros documentados, no realizar los denominados “estudios de siembra” o “experiencias clínicas”, no ofrecer o aceptar dádivas ni prebendas y no desarrollar actividades o prácticas que influyeran en forma inadecuada la toma de decisiones. En adición a estas premisas básicas, cada ejercicio cuenta con sus propias normas y guías, las cuales sirven de orientación a los participantes y por supuesto, ellas obviamente están sujetas a un proceso continuo de revisión y mejoramiento, acorde al paso del tiempo y las necesidades emergentes (14).

En la actualidad, también se han alcanzado algunas definiciones particularmente claves para hablar un mismo idioma entre los interlocutores por parte de la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y desarrollo (Afidro) que se encuentran consignadas en su más reciente Código y que vale la pena mencionar y registrar en este escrito textualmente, ya que seguramente facilitarán los análisis, la comunicación interinstitucional y la toma de decisiones:

Dádiva o prebendas: cualquier beneficio en dinero o en especie entregado directa o indirectamente en forma contraria a las prácticas comerciales honestas, que tenga la capacidad de inducir o incentivar la recomendación, prescripción, compra, distribución, suministro, dispensación o administración de medicamentos.

Promoción: toda actividad llevada a cabo, organizada o patrocinada por una compañía farmacéutica destinada a promover, directa o indirectamente la prescripción, dispensación, recomendación, venta o consumo de medicamentos de uso humano.

Intercambio científico: “actividades de carácter académico grupal y/o de contacto uno a uno con profesionales de la salud, lideradas y realizadas por el área médica, en las que se discute información científica objetiva, equilibrada y específica, mediante el uso de un lenguaje científico balanceado, acerca del uso apropiado de un producto, el manejo de una enfermedad, los resultados de estudios clínicos, los beneficios y riesgos y el uso apropiado de pruebas diagnósticas y/o tecnologías en salud, entre otros” (14).

A más de esto y con el ánimo de ser cada vez más transparentes en las relaciones que se dan y en los recursos invertidos en el sector salud, desde el año 2018 el Ministerio de Salud de Colombia mediante la Resolución 2881 del 5 de julio, lanzó una herramienta web de registro desarrollada gracias a los aportes del Proyecto Anticorrupción y Transparencia de la Unión Europea para Colombia, denominada “Reporte de las transferencias de valor”, de la cual los miembros de Afidro son firmantes (24).

Para su inicio, la práctica internacional que las compañías de investigación y desarrollo farmacéutico ya realizaban en otros países (25) se comenzó a implementar en Colombia y, desde entonces, la declaración debe hacerse cuando los montos que desde la industria se otorguen a los profesionales de la salud superen tres salarios mínimos diarios, si se trata de comidas o pequeños recordatorios, y un salario mínimo, si se trata de cualquiera de las otras transferencias contempladas en la nueva normativa.

En la práctica, la tendencia actual y por fortuna creciente, consiste en que todo nexo de un conferencista, investigador, profesor y en general un profesional de la salud, así como las entidades que los agrupan y representan, con la industria farmacéutica, debe ser manifestado por escrito y de forma abierta hacia el público o terceros. De otra parte, si existieren potenciales conflictos de intereses para esa interacción, estos deben quedar consignados en el documento con las conductas y acciones que facilitaron su resolución.

A 2023 estas buenas intenciones de las partes, estos códigos deontológicos universales, los comités de ética ¿han solucionado los conflictos y dilemas éticos subyacentes? La respuesta categórica y definitiva es no.

El gran problema ético que conlleva la relación: profesionales de la salud e industria farmacéutica en el mundo lo establece la carga de intereses particulares que cada uno de los actores posee, que más aún, en muchas oportunidades no se reconocen y mucho menos se manifiestan abiertamente. Cada parte desea obtener sus mejores ganancias y, por ende, se han aceptado prácticas que, aunque legales, dejan interrogantes éticos profundos de base, bajo el entorno de un tenue ambiente de tolerancia y aceptación: “como todo el mundo lo hace, nosotros también lo hacemos”.

En forma inquietante y quizás decepcionante, en algunas oportunidades se han identificado respuestas y alternativas tales como eufemismos de etiquetado, dilatación de la responsabilidad, el compartir la culpa, el minimizar los riesgos y el deshumanizar a las potenciales víctimas, para finalmente hacer una “desvinculación moral de las operaciones” y resolver los conflictos planteados (26).

La tarea final estaría entonces orientada a buscar un camino para volver esa relación real y verdaderamente ética.

No podemos olvidar que la ética involucra a las dos partes en relación.

La honestidad, el respeto, la independencia, la transparencia y la legalidad, son principios básicos para generar confianza y éxito.

No obstante, ¿existe realmente la posibilidad de actuar éticamente en esta interacción?

O, más bien, ¿deberíamos dejar de hablar de ética en una relación que no la posee?

Y mientras estos análisis se hacen, los caminos se exploran y se llega a alguna conclusión, la recomendación que podríamos sugerir para evaluar cada uno de los temas venideros y realizar la correspondiente toma de decisiones, estaría sujeta a dar respuesta sincera a tres preguntas básicas:

1. ¿Cuál es la situación específica que está sugiriendo una falta ética y/o cuáles son las prácticas impropias e inadecuadas?
2. Este tipo de actividad, situación, negociación, pago o recompensa ¿representa un dilema ético para los profesionales de la salud y para las asociaciones científicas?
3. El profesional de la salud o la asociación científica que está tomando la decisión ¿estaría tranquilo y con su frente en alto, si los arreglos que ha hecho son conocidos por sus colegas, por sus pacientes o por la comunidad?

Referencias

1. Gómez Córdoba AI, Latorre Santos C, Carreño JN. Dilemas éticos en las relaciones entre la industria farmacéutica y los profesionales de la salud. *Persona y Bioética*. 2007;11(1):23–38.
2. Rueda Castro L. Relaciones interpersonales y ética social. 2007 [citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/128452>

3. Vashi NA, Latkowski JAM. The ethics of the medical-pharmaceutical relationship. *Clinics in Dermatology*. 2012;30(2):188–91. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.06.006
4. Martínez DP. Ethics in medical relationships with the pharmaceutical industry. *Rev Colomb Cardiol*. 2019;26(2):60–2. doi: 10.1016/j.rc-car.2019.04.002
5. Komesaroff PA, Kerridge IH. Ethical issues concerning the relationships between medical practitioners and the pharmaceutical industry. *Med J Aust*. 2002;176(3):118–21. doi: 10.5694/j.1326-5377.2002.tb04318.x
6. Cámara de Comercio de Bogotá. Entidades sin ánimo de lucro [Internet]. Junio 2023. [citado el 14 de junio de 2023]. Disponible en <https://www.ccb.org.co/servicios-registrales/registros/fundaciones-asociaciones-corporaciones/registro-entidades-sin-animo-de-lucro>
7. Genta-Mesa G, Flórez ID. Relación médico-industria y los conflictos de interés: aspectos históricos y normativos, impactos negativos y propuestas. *Iatreia*. 2019;32(4):298–310.
8. Fugh-Berman A. Industry-funded medical education is always promotion—an essay by Adriane Fugh-Berman. *BMJ*. 2021;373:n1273. doi: 10.1136/bmj.n1273
9. Mintzker Y, Braunack-Mayer A, Rogers W. General practice ethics: Continuing medical education and the pharmaceutical industry. *Aust Fam Physician*. 2015;44(11):846–8. PMID: 26590627
10. Fauber J, Gabler E. Doctors with links to drug companies influence treatments. *Journal Sentinel* [Internet]. 2012 [citado el 26 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://www.jsonline.com/news/health/doctors-with-links-to-drug-companies-influence-treatment-guidelines-ki7p-jr6-184041791.html>
11. Hincapie A, Schlosser E, Damachi U, Neff E, Llambi L, Groves K, et al. Perceptions of the provision of drug information, pharmaceutical detailing and engagement with non-personal promotion at a large physicians network: a mixed-me-

- thods study. *BMJ Open*. 2021;11(1):e041098. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041098
12. Siurana Aparisi JC. Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. *Veritas*. 2010;(22):121–57. doi: 10.4067/S0718-92732010000100006
 13. Sah S, Fugh-Berman A. Physicians under the Influence: Social Psychology and Industry Marketing Strategies. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2013;41(3):665–72. doi: 10.1111/jlme.12076
 14. Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (AFIDRO). Código de ética [Internet]. 2022 [citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: https://afidro.org/wp-content/uploads/2022/08/Codigo_de_Etica_AFIDRO_2022.pdf
 15. Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (ANDI). Código de ética y transparencia de la Cámara Farmacéutica ANDI [Internet]. 2022 [citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.andi.com.co/Uploads/CODIGO%20DE%20ETICA_CSD_WEB.pdf
 16. Asociación de Industrias Farmacéuticas en Colombia (ASINFAR). Código de ética y cumplimiento [Internet]. 2020 [citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: https://asinfar.org/wp-content/uploads/2021/06/Librillo-Codigo-Etica_FINAL-mini.pdf
 17. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). Código de buenas prácticas [Internet]. 2021 [citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ifpma.org/publications/ifpma-code-of-practice-2019/>
 18. Organización Mundial de la Salud. Código de Ética y Conducta Profesional [Internet]. 2017 [citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/m/item/code-of-ethics-and-professional-conduct>
 19. Riddick FA. The Code of Medical Ethics of the American Medical Association. *Ochsner J* [Internet]. 2003;5(2):6–10. PMC3399321
 20. Association Médicale Canadienne. CMA Code of Ethics and Professionalism [Internet]. 2018 [citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://policybase.cma.ca/link/policy13937>
 21. University of York. Code of practice on ethics [Internet]. 2021 [citado el 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.york.ac.uk/staff/research/governance/research-policies/ethics-code/>
 22. Alam S, Saman N, Hallaj MH, Alam JU, Majumder SM. Ethical Relation between Physicians and Pharmaceutical Industries in the Perspectives of Bangladesh. *Bangladesh Journal of Bioethics*. 2015;6(1):1–5. doi: 10.3329/bioethics.v6i1.24397
 23. Albersheim SG, Golan A. The physician's relationship with the pharmaceutical industry: caveat emptor...buyer beware! *Isr Med Assoc J*. 2011;13(7):389–93. PMID: 21838178
 24. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2821 de 2018. Por la cual se crea el Registro de Transparencias de Valor entre actores del sector salud y la industria farmacéutica y de tecnologías en salud [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202881%20de%202018.pdf
 25. Perry JE, Cox D, Cox AD. Trust and transparency: patient perceptions of physicians' financial relationships with pharmaceutical companies. *J Law Med Ethics*. 2014;42(4):475–91. doi: 10.1111/jlme.12169
 26. Keller F, Marczewski K, Pavlović D. The relationship between the physician and pharmaceutical industry: background ethics and regulation proposals. *Croat Med J*. 2016;57(4):398–401. doi: 10.3325/cmj.2016.57.398

La infodemia: fenómeno social creciente asociado con la pandemia por COVID-19

Infodemic: Growing social phenomenon associated with the COVID-19 pandemic

Pablo Salomón Montes Arcon¹

Resumen

La necesidad de consumo por parte del público en general en cuanto a información y tratamientos eficaces para el COVID-19, ha puesto en evidencia la vulnerabilidad de las personas frente a datos poco veraces, lo cual es de alto riesgo dadas las conductas nocivas que se presentan por parte de los afectados por este fenómeno.

Palabras clave: infodemia; COVID-19; pandemias; alfabetización en salud; redes sociales.

Abstract

The need for consumption by the public in terms of information and effective treatments for COVID-19, has highlighted the vulnerability of people to inaccurate data, which is high risk given harmful behaviors that are presented by those affected by this phenomenon.

Keywords: Infodemic; COVID-19; Pandemics; Health literacy; social networks.

Introducción

La globalización es un fenómeno con un impacto general, la era de la Internet y la accesibilidad a la información mediante éste son un hito para la humanidad, puesto que facilita la lectura y ampliación de los conocimientos de las personas, así como la interacción de los individuos a través de las redes sociales (1). Sin embargo, cada vez es más frecuente la

¹ Medico, Residente de tercer año, postgrado de Patología, Universidad de Cartagena
ORCID: 0000-0003-3021-0319

divulgación de información falsa intencionalmente, lo cual perjudica el desarrollo del saber y la salud mental (2).

En la actualidad el mundo se recupera y se reactiva luego de uno de los eventos más importantes del último siglo en el área de la salud pública: la pandemia por el nuevo coronavirus (COVID-19). El terror que desencadenó en la población por las altas tasas de morbimortalidad iniciales generó en la población una necesidad intrínseca por conocer sobre los tratamientos, la evolución y el pronóstico de esta enfermedad. Esto ocasionó un impacto negativo en el bienestar emocional, con un detrimento en la salud mental por diferentes razones o mecanismos (3).

La cantidad de desinformación disponible con relación al COVID-19, a su diagnóstico, tratamiento, impacto político, social, económico, mental y legal, abarrotó la mayoría de portales informativos y redes sociales ajenas al conocimiento médico, lo que fortaleció el principal fenómeno social asociado a la pandemia por coronavirus, al que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha denominado “infodemia” (4).

Definición del problema

La infodemia se define de acuerdo con la OMS como una saturación de información errónea en la web o en otros medios, para boicotear las acciones de la salud pública e impulsar los intereses de diversos sujetos o conglomerados (5). La Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América establece que es una difusión rápida y de gran alcance de información poco veraz, como una enfermedad. A medida que los temores, los rumores y los hechos se mezclan, se dificulta obtener información básica sobre un tema (6).

La gravedad de este fenómeno social radica en el poder de los medios para amplificar la información poco veraz, esto a través de portales como diarios amarillistas virtuales o físicos, noticieros parcializados, redes sociales conducidas por figuras públicas y rumores comunitarios compartidos mediante estos mecanismos, lo cual logra un alcance en la mayoría de la población (7).

Es un asunto trivial la producción y divulgación de información falsa. Con frecuencia, esta información intenta responder a los interrogantes de la población, la cual por la condición de vulnerabilidad puede adoptar como certera, hasta el punto de cegarse a nuevos datos mejor soportados a causa de sus conocimientos previos y el pesimismo infundado (8).

La información falsa es nociva para la salud. Pone en peligro la salud del colectivo y fomenta el estigma y discriminación contra los profesionales de la salud, quienes desempeñan una labor crucial en la atención de la población afectada por la pandemia, aun arriesgando su salud por la alta tasa de contagios y en algunos casos la falta de elementos de protección personal (9).

Este comportamiento es antiguo, sin embargo, no fue hasta la pandemia por COVID-19 que quedó en evidencia global la gravedad de este. Un ejemplo claro, reciente y relacionado con la pandemia global por SARS-CoV-2 es la intoxicación masiva en Irán por metanol a causa de la replicación por parte de redes sociales y medios de comunicación no oficiales de noticias falsas acerca de la efectividad de este como medida preventiva para el contagio por COVID-19 (10).

En el mundo el analfabetismo sigue siendo un problema de nunca acabar, la alfabetización la lectura crítica y el análisis de la información disponible es deficiente en la población general, la cual opta por medios de información rápida y de poca sustancia científica como videos cortos, publicaciones escritas o rumores disponibles en redes sociales o portales informativos no oficiales (11).

¿Dónde encontrar información certera? Es el interrogante más importante; actualmente la capacidad de disuadir de la infodemia tiene tal magnitud que ha permeado los medios oficiales de difusión médico científica, como las principales revistas médicas. Evidencia de ello es lo ocurrido con *The Lancet* en el caso de asociación entre la vacuna triple viral con el desarrollo del autismo (12). Todo gracias a la falta de evaluación de la calidad de los ensayos clínicos, la metodología manipulada de los mismos, la interpretación sesgada de resultados y la puesta en

práctica de lo concluido con la finalidad de beneficios de todo tipo (13).

La desconfianza infundida perjudica incluso la estrategia de prevención de la infección basada en la vacunación, dada por el desarrollo de movimientos antivacunas que se basan en eventos adversos de las mismas que son estadísticamente esperables, pero que los medios escandalizan y vuelven virales. Con lo anterior, afectan a la población carente de conocimientos médicos (14,15). Existe otra cara de la moneda y es la falsa expectativa de no contagio por la vacunación, lo que lleva al abandono de las medidas de distanciamiento social y del uso de elementos de protección personal, con lo que se pone en riesgo a la población vacunada del contagio y desarrollo de la enfermedad con sus respectivas complicaciones (16,17).

Alternativas de solución planteadas

Por ello la OMS decidió desarrollar una plataforma llamada EPI/WIN que estará encargada de la difusión de datos estadísticos oficiales, así como guías de manejo y una red de apoyo a profesionales de la salud y, a su vez, a la población general. Dicha estrategia tendrá una articulación con los principales difusores de información a nivel global, que se sabe tienen una alta tasa de cobertura y replicación de información. Tal es el caso de las redes sociales, la prensa audiovisual, escrita y virtual. Lo que en teoría permitirá el aprovechamiento de los medios que anteriormente eran usados como herramienta nociva al conocimiento y la salud mental de la población (18).

A su vez esta estrategia debe articularse con programas de alfabetización en salud por parte de los entes gubernamentales, que permitan un adecuado aprovechamiento de la información veraz por parte de la población general, que le permita tener una perspectiva más objetiva sobre la situación que actualmente se vive (19).

Conclusión

A pesar de la cotidianidad de este fenómeno social no se deben pasar por alto las implicaciones de la infodemia en la comunidad, se deben implementar y fortalecer acciones que permitan contrarrestar sus

efectos para garantizar la calidad de la información a la que accede la sociedad. Afortunadamente se están ejecutando medidas para mitigar el impacto, sin embargo, se debe ganar una mayor visibilidad de los entes nacionales internacionales de salud en el ámbito de las redes sociales y de los portales informativos, para así tener una mayor cobertura de información en temáticas importantes en cuanto a la salud pública.

Referencias

1. Rengifo-Millán M. La globalización de la sociedad del conocimiento y la transformación universitaria. *Rev Latinoam Cienc Soc Niñez Juv.* 2015;13(2):809-822. doi: 10.11600/1692715x.13218060415
2. Brady JT, Kelly ME, Stein SL. The Trump Effect: With No Peer Review, How Do We Know What to Really Believe on Social Media? *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(4):270-276. doi: 10.1055/s-0037-1604256.
3. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and initial validation. *Int J Ment Health Addict.* 2020;20(3):1537-1545. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8.
4. Cuan-Baltazar J, Muñoz-Perez MJ, Robledo-Vega C, Pérez-Zepeda MF, Soto-Vega E. Misinformation of COVID-19 on the internet: infodemiology study. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(2):e18444. doi: 10.2196/18444.
5. Islam MS, Sarkar T, Khan SH, Mostofa Kamal AH, Hasan SMM, Kabir A, Et al. COVID-19-Related Infodemic and Its Impact on Public Health: A Global Social Media Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1621-1629. doi: 10.4269/ajtmh.20-0812.
6. Dash S, Parray AA, De Freitas L, Mithu MIH, Rahman MM, Ramasamy A, Pandya AK. Combating the COVID-19 infodemic: a three-level approach for low and middle-income countries. *BMJ Glob Health.* 2021;6(1):e004671. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004671.
7. Li HO-Y, Bailey A, Huynh D, Chan J. YouTube as a source of information on COVID-19:

- a pandemic of misinformation? *BMJ Global Health* 2020;5:e002604. doi: 10.1136/bmj-gh-2020-002604
8. Ramos MV. Internet y las redes sociales: los nuevos médicos consultantes. *Rev Urug Cardiol*. 2019; 34(1): 56-59. doi: 10.29277/cardio.34.1.6
 9. Montes-Arcón PS, Campo-Arias A. Los médicos generales y la salud mental en la pandemia por COVID-19. *Duazary*. 2020;17(3),4-6. doi: 10.21676/2389783X.3468
 10. Soltaninejad K. Methanol mass poisoning outbreak: a consequence of COVID-19 pandemic and misleading messages on social media. *Int J Occup Environ Med*. 2020;11:e1-e3. doi: 10.34172/ijoem.2020.1983
 11. Macha-Quillama LF, Samanamú-Leandro AE, Rodríguez-Hurtado DC. Alfabetización sanitaria y factores relacionados en pacientes que acuden a consulta externa de Medicina Interna en un Hospital Nacional en Lima, Perú. *Rev Salud Pública*. 2017;19(5):679-685. doi: 10.15446/rsap.V19n5.53008
 12. Tinoco Mesquita C, Oliveira A, Seixas FL, Paes A. Fake news and medicine: Science and the quest for truth. *Int J Cardiovasc Sci*. 2020;33(3):203-205. doi: 10.36660/ijcs.20200073.
 13. O'Connor CM, Heart Failure Fake News How Do We Distinguish the Truth? *JACC Heart Failure*. 2019;7(4):363. doi: 10.1016/j.jchf.2019.02.004.
 14. Sallam M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):160. doi: 10.3390/vaccines9020160.
 15. Feleszko W, Lewulis P, Czarnecki A, Waszkiewicz P. Flattening the Curve of COVID-19 Vaccine Rejection—An International Overview. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):44. doi: 10.3390/vaccines9010044
 16. Lin C, Tu P, Beitsch LM. Confidence and Receptivity for COVID-19 Vaccines: A Rapid Systematic Review. *Vaccines*. 2021;9(1):16. doi: 10.3390/vaccines9010016
 17. Richman DD. COVID-19 vaccines: implementation, limitations and opportunities. *Glob Health Med*. 2021;3(1):1–5. doi: 10.35772/ghm.2021.01010
 18. Zarocostas J. How to Fight an Infodemic. *Lancet*. 2020;395(10225):676. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30461-X.
 19. Lazcano-Ponce E, Alpuche-Aranda C. Alfabetización en salud pública ante la emergencia de la pandemia por Covid-19. *Salud Pública Mex*. 2020;62:331-340. doi: <https://doi.org/10.21149/11408>