



respirar

REVISTA CIENTÍFICA

Edición trimestral

ALAT

Presidente

Dr. Francisco Arancibia • CHILE

Vice Presidente:

Dr. Adrián Rendón • MÉXICO

Secretario Ejecutivo

Dra. Lorena Noriega • PANAMÁ

Tesorero

Dra. Patricia Schonfeldt • CHILE

Presidente pasado

Dr. Mark Cohen • GUATEMALA

Dirección editorial

Dr. Carlos Luna, Dr. Francisco Arancibia

Editores adjuntos

Dr. Adrián Rendón, Dr. Rogelio Pérez Padilla, Dr. Gustavo Zabert

MIEMBROS:

Antonio Anzueto (San Antonio, TX, USA)

Joan Barberá (Barcelona, España)

Giovanni Battista Migliori (Tradate, Italia)

Francesco Blasi (Milán, Italia)

Alejandro Casas (Bogotá, Colombia)

Juan Carlos Celedón (Pittsburgh, PA, USA)

Alejandro Díaz (Boston, MA, USA)

José Jardim (San Pablo, Brasil)

Ignacio Martín Loeches (Dublin, Irlanda)

María Montes de Oca (Caracas, Venezuela)

Michael Nierderman (Nueva York, NY, USA)

Fernando Pálizas (CABA, Argentina)

Andrés Palomar (CDMX, México)

Vicente Plaza (Barcelona, España)

Julio Ramírez (Louisville, KY, USA)

Marcos Restrepo (San Antonio, TX, USA)

Moisés Selman (CDMX, México)

Antoni Torres (Barcelona, España)

Carlos Torres (Bogotá, Colombia)

Tobias Welte (Hannover, Alemania)

Mauro Zamboni (Río de Janeiro, Brasil)

Departamentos científicos ALAT

Asma | Circulación pulmonar | Cirugía torácica | Cuidados Respiratorios | Endoscopia | Enfermedades Infecciosas | Enfermedades Intersticiales | EPOC | Fisiopatología | Imágenes | Medicina crítica | Oncología torácica | Pediatría | Sueño | Tabaquismo | Trasplante pulmonar | Tuberculosis

INDEXACIÓN



Respirar 2024: 16(1): 1-96

respirar@alatorax.org | web@alatorax.org

www.alatorax.org

ISSN 2953-3414

ORIGINALES

Impacto de la edad, las comorbilidades y las complicaciones en pacientes con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda en la ventilación mecánica invasiva. Estudio multicéntrico observacional 5
Francisco E. Arancibia, Gustavo Zabert, Fernando Rainieri, Javier Osatnik, Mariano Esperatti, Claudia Sepúlveda, Ignacio Zabert, Daniel Ivulich, Carlos M. Luna

Hipertensión pulmonar y leiomiomas uterinos, ¿existe relación causal? 17
Serie de casos y revisión fisiopatológica
Daniel Aimone, Ayelén Fernández, Nicolás Lanfranco, Julián Mereles, María Zorrilla, Martín Bersuker, Marcelo Nahin

Identificación de las características de los ganglios evaluados en el procedimiento EBUS y su relación con el diagnóstico de malignidad en instituto de alta complejidad en cáncer 23
Leidy Vanesa Zamora Becerra, Ana Milena Callejas Gutiérrez, Edgar Alberto Sánchez Morales, Lina Marcela Muñoz, Alfredo Saavedra Rodríguez

Estandarización de requerimientos mínimos para la formación de centro de detección temprana de cáncer de pulmón en América Latina 31
Sebastián Blas Lamot, Lucía Viola, Sebastián Atilio Rossini, Marisol Arroyo Hernández, Stella Isabel Martínez Jaramillo, Juan Antonio Botero, Francisco Faicán, Oscar Arrieta, Luis Corrales, Claudio Martín, Andrés Felipe Cardona, Karla Rodríguez Sánchez, Sergio Benítez

Exceso de mortalidad durante la pandemia de COVID-19 en Ecuador. 45
Análisis espacio temporal del exceso de mortalidad durante la pandemia de COVID-19 en Ecuador
Patricio Reyes P., Milton Paredes Chicaiza

Descripción de las intervenciones broncoscópicas en estenosis traqueales posterior a infección por COVID-19 59
María Carolina Torres Villarreal, Luis Javier Cajas Santana, Luis Fernando Navarro Díaz, Edgar Alberto Sánchez Morales, Alfredo Saavedra Rodríguez

REVISIÓN

Utilización de soportes respiratorios no invasivos post extubación en pacientes adultos críticos: revisión narrativa 67
Nicolás Colaianni-Alfonso, Guillermo Montiel, Mauro Castro-Sayat

CASOS CLÍNICOS

Paciente varón de tres años con sibilancias y tos crónica 79
Jimena Alexandra Palacios Paredes, Mohammed Al-humiari, Carlos Sabogal Rosas

Sarcoma folicular de células dendríticas mediastinal: primer reporte de caso en Costa Rica 85
Carlos Pabón Páramo, Randall Angulo Bolaños, Randall Rojas Varela

CARTA AL EDITOR 93

RECIBIDO:
29 septiembre 2023
ACEPTADO
5 enero 2024

Impacto de la edad, las comorbilidades y las complicaciones en pacientes con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda en la ventilación mecánica invasiva. Estudio multicéntrico observacional

Impact of Age, Comorbidities and Complications in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome on Invasive Mechanical Ventilation. An Observational Multicenter Study

Francisco E. Arancibia
<https://orcid.org/0000-0001-5429-5420>
Gustavo Zabert
<https://orcid.org/0000-0001-9937-4464>
Fernando Rainieri
<https://orcid.org/0000-0003-0405-0294>
Javier Osatnik
<https://orcid.org/0000-0002-4910-1123>
Mariano Esperatti
<https://orcid.org/0000-0003-3098-9393>
Claudia Sepúlveda
<https://orcid.org/0009-0009-3570-4888>
Ignacio Zabert
<https://orcid.org/0000-0002-8693-5901>
Daniel Ivulich
<https://orcid.org/0000-0002-3614-9064>
Carlos M. Luna
<https://orcid.org/0000-0002-9288-096X>

Francisco E. Arancibia¹, Gustavo Zabert², Fernando Rainieri³,
Javier Osatnik⁴, Mariano Esperatti⁵, Claudia Sepúlveda¹, Ignacio Zabert²,
Daniel Ivulich⁴, Carlos M. Luna³

1. Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile, Chile
2. Clínica Pasteur, Neuquén, Argentina
3. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
4. Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina
5. Hospital de la Comunidad, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

AUTOR CORRESPONSAL:

Carlos M. Luna MD, PhD., dr.cm.luna@gmail.com

Resumen

Objetivos: Millones de pacientes con COVID-19 fueron internados en terapia intensiva en el mundo, la mitad desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y recibieron ventilación mecánica invasiva (VMI), con una mortalidad del 50%. Analizamos cómo edad, comorbilidades y complicaciones, en pacientes con COVID-19 y SDRA que recibieron VMI, se asociaron con el riesgo de morir durante su hospitalización.

Métodos: Estudio de cohorte observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado en 5 hospitales (tres privados y dos públicos universitarios) de Argentina y Chile, durante el segundo semestre de 2020.

Se incluyeron pacientes >18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada RT-PCR, que desarrollaron SDRA y fueron asistidos con VMI durante >48 horas, durante el segundo semestre de 2020. Se analizaron los antecedentes, las comorbilidades más frecuentes (obesidad, diabetes e hipertensión), y las complicaciones shock, insuficiencia renal aguda (IRA) y neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), por un lado, y las alteraciones de parámetros clínicos y de laboratorio registrados.

Resultados: El 69% era varón. La incidencia de comorbilidades difirió para los diferentes grupos de edad. La mortalidad aumentó significativamente con la edad ($p < 0,00001$). Las comorbilidades, hipertensión y diabetes, y las complicaciones de IRA y shock se asociaron significativamente con la mortalidad. En el análisis multivariado, sólo la edad mayor de 60 años, la IRA y el shock permanecieron asociados con la mortalidad.

Conclusiones: El SDRA en COVID-19 es más común entre los mayores. Solo la edad >60 años, el shock y la IRA se asociaron a la mortalidad en el análisis multivariado.

Palabras clave: COVID-19, distress respiratorio, complicaciones, comorbilidades, mortalidad, edad.

Abstract

Objectives: Millions of patients with COVID-19 were admitted to intensive care worldwide, half developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) and received invasive mechanical ventilation (IMV), with a mortality of 50%. We analyzed how age, comorbidities and complications in patients with COVID-19 and ARDS who received IMV were associated with the risk of dying during their hospitalization.

Methods: Observational, retrospective and multicenter cohort study carried out in 5 hospitals (three private and two public university hospitals) in Argentina and Chile, during the second half of 2020.

Patients >18 years of age with SARS-CoV-2 infection confirmed by RT-PCR, who developed ARDS and were assisted with IMV for >48 hours, during the second half of 2020, were included. History, the most frequent comorbidities (obesity, diabetes and hypertension) and the complications of shock, acute renal failure (AKI) and pneumonia associated with mechanical ventilation (VAP), on the one hand, and the alterations of recorded clinical and laboratory parameters, were analyzed.

Results: 69% were men. The incidence of comorbidities differed for different age groups. Mortality increased significantly with age ($p < 0.00001$). Comorbidities, hypertension and diabetes, and complications of ARF and shock were significantly associated with mortality. In the multivariate analysis, only age over 60 years, ARF and shock remained associated with mortality.

Conclusions: ARDS in COVID-19 is more common among the elderly. Only age >60 years, shock and ARF were associated with mortality in the multivariate analysis.

Keywords: COVID-19, respiratory distress, complications, comorbidities, mortality, age.

Introducción

En diciembre de 2019 surgió un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, la mayor pandemia que desbordó la capacidad de muchas unidades de cuidados intensivos (UCIs) y afectó y mató a un número de pacientes nunca visto en los últimos 100 años.¹ Su presentación en los enfermos críticos es la de neumonía grave con variable de afectación sistémica. Dos de cada 10 pacientes con COVID-19 merecieron internarse, el 25% de ellos en UCIs debido a su condición crítica, incluida hipoxemia severa;² la mayoría de estos requerían intubación y ventilación mecánica invasiva (VMI).^{3,4} Estos pacientes presentaban infiltrados pulmonares bilaterales de origen no cardiogénico e hipoxemia [relación presión parcial de oxígeno (PaO_2) /fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) < 300 mmHg con una presión espiratoria final positiva (PEEP) > 5 cmH_2O], cumpliendo la definición del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de Berlín.^{5,6} Estos pacientes críticos tienden a ser mayores, tienen comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus y obesidad, y con frecuencia desarrollan complicaciones graves como shock, insuficiencia renal aguda (IRA) y neumonía asociada a VMI (NAVMI).⁷ La combinación de envejecimiento, tipo, número y gravedad de las comorbilidades y/o complicaciones impactó en la presentación clínica y el resultado de esta enfermedad.

Pocos estudios han abordado específicamente el impacto en el resultado de la enfermedad de la interacción entre la edad, las comorbilidades y las complicaciones en pacientes críticos con COVID-19 que requieren VMI. Los datos disponibles durante el comienzo de la pandemia sugi-

rieron una baja incidencia de infección nosocomial;⁸ sin embargo, la NAVM resultó más común en estos pacientes que en los ventilados mecánicamente con neumonía grave adquirida en la comunidad de diferente etiología.⁹

Nuestro objetivo fue analizar cómo la edad, las comorbilidades, las complicaciones y su combinación influyeron en los resultados de la COVID-19, y en los desenlaces, en particular en la mortalidad, en estos pacientes críticos en VMI con neumonía por SARS-CoV-2 y SDRA.

Métodos

Diseño y población del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico en 5 UCIs de hospitales públicos y privados de dos países (4 en Argentina y 1 en Chile), que reclutaron pacientes como parte de la población del estudio multinacional ECMOCARD (*Extra-Corporeal Membrane Oxygenation for 2019 novel Coronavirus Acute Respiratory Disease*) para la enfermedad respiratoria aguda COVID-19, realizado por la Universidad de Queensland, Australia. Se incluyeron todos los casos confirmados de COVID-19 mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) en muestras de vías respiratorias superiores o inferiores, mayores de 18 años de edad, internados entre el 1 de junio y el 31 de diciembre de 2020, y que recibieron VMI durante > 48 horas, presentaron infiltrados pulmonares no cardiogénicos en la radiografía de tórax o tomografía computarizada e hipoxemia, con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg, y con presión positiva de fin de espiración (PEEP) > 5 cm H_2O . Se recogieron datos de los pacientes críticos consecutivos con COVID-19 ingresados en nuestras UCIs, en forma prospectiva.⁸

Los Comités de Ética y las Juntas de Revisión Institucional aprobaron el protocolo del estudio. Tratándose de una investigación que no implicaba riesgos para los pacientes y utilizando datos recogidos en la práctica diaria, una vez que los centros confirmaron una política de protección de datos personales, fueron liberados de obtener el consentimiento informado por parte de los Comités de Ética.

En la base de datos se registraron las características demográficas y clínicas, comorbilidades preexistentes, complicaciones ocurridas durante la estancia, y evidencias clínicas y de estudios complementarios que permitieron evaluar el curso de la enfermedad. Los resultados de las complicaciones (evolución de la presión arterial, creatinina sanguínea, uso de hemodiálisis, cultivos de secreciones respiratorias, etc.) se recogieron de los registros del formulario de reporte de caso del estudio ECMOCARD. Aunque la base de datos es muy extensa, a los fines de este manuscrito se evaluaron los puntajes de gravedad y otras medidas relativas a los cuidados respiratorios, además de la VMI, recibidos durante su estancia en las UCI, incluidos oxigenoterapia mediante bigotera nasal, mascarilla común o con reservorio o cánula nasal de alto flujo (CNAF), y el decúbito prono. Se registraron la posición, la ventilación no invasiva o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). También se registraron los datos clínicos recolectados respecto a: la ventilación mecánica (FiO_2 , PEEP y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), el tiempo de estancia en la UCI y la mortalidad a 28 días de su ingreso a la UCI.

El diagnóstico de NAV se basó en la presencia de un infiltrado radiológico pulmonar nuevo o progresivo más al menos 2 de los criterios temperatura corporal (> 38,5°C o < 36,5°C); recuento de glóbulos blancos (> 12.000 o < 4.000 por mm^3) y secreciones respiratorias purulentas^{9,10} más un cultivo cuantitativo del aspirado traqueal [$> 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml] o del lavado broncoalveolar cuantitativo (> 10^4 UFC/ml), presentes después de 48 horas de VMI.^{11,12}

Análisis estadístico

Se planeó incluir, al menos, a 500 pacientes. Las variables cuantitativas se expresaron según su distribución, como medias \pm desviación estándar o medianas con rango Inter cuartil [RIC] e intervalos de confianza [IC] del 95%; y variables categóricas en valores porcentuales. Se compa-

raron variables continuas según distribución, se aplicó la prueba T a variables paramétricas y la prueba de Mann-Whitney a variables categóricas. Se utilizó χ^2 para variables categóricas. Los días desde el ingreso a la UCI hasta el fallecimiento constituyeron el tiempo de análisis en los que fallecieron; el resto de los pacientes seguían vivos en la UCI, en el hospital fuera de la UCI o de alta. Para pacientes reingresados a la UCI después del alta, solo se consideró en el análisis el primer ingreso. En los que tuvieron más de un episodio de NAV, solo se consideró el primero.

La evaluación del impacto de las comorbilidades y complicaciones sobre la mortalidad se realizó mediante análisis univariado y por análisis multivariado de regresión logística, ajustando las variables, determinando los factores de confusión y aplicando la regresión logística múltiple.

Se estimó la incidencia acumulada de shock, IRA y NAV a 28 días, considerando la supervivencia a 28 días como un evento competitivo.

Se utilizó el software STATA 14.2 (StataCorp® Texas, EEUU).

Resultados

Se incluyeron 496 pacientes en los 5 centros participantes. Nueve pacientes fueron excluidos porque su $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mientras recibían VMI con PEEP ≥ 5 cmH_2O era > 300 mmHg (el valor máximo considerado en la definición de Berlín) y 30 fueron excluidos debido a datos incompletos u otras inconsistencias. Las características demográficas, antecedentes, comorbilidades, tratamientos y complicaciones de los restantes 458 pacientes al ingreso a la UCI se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Distribución por grupos de edad, sexo y principales comorbilidades en pacientes con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda en general y en cada uno de los sitios donde ingresaron a la UCI y fueron ventilados mecánicamente durante al menos 48 horas.

	Todos		Hospital Clínico, Universidad de Chile, Santiago		Hospital Alemán de Buenos Aires		Hospital de Comunidad, Mar del Plata		Hospital Clínicas, Universidad de Buenos Aires		Clínica Pasteur, Neuquén		p
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Edad	62,5	13,9	53,1	13,2	70,7	11,7	63,9	11,9	65,6	13,9	61,3	12,6	<,0001
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Todos	458	100	92	20,1	83	18,1	35	7,6	107	23,4	141	30,8	
Varones	314	68,6	64	69,6	59	71,1	23	65,7	63	58,8	107	75,9	0,08
Grupo Etario													
18-49	79	17,2	34	37,0	4	4,8	5	14,3	15	14,0	21	14,9	<,0001
50-59	91	19,9	25	27,2	12	14,5	8	22,9	14	13,1	31	22,0	0,0528
60-69	131	28,6	22	23,9	15	18,1	7	20	33	30,8	54	38,3	0,0111
≥ 70	157	34,3	10	10,9	52	62,6	15	42,8	45	42,1	35	24,8	<,0001
Antecedentes													
Hipertensión	206	44,1	26	27,9	41	49,4	17	48,6	57	49,6	65	46,1	0,1231
Diabetes	131	28,0	27	29	18	21,7	13	37,1	27	27,5	46	32,6	0,0138
Obesidad	128	27,4	23	24,7	11	13,2	13	37,1	29	25,2	52	36,8	0,0152
Fumador	30	8,5	4	4,3	2	2,4	3	8,6	5	7,2	21	14,9	0,0024
EPOC	20	5,7	1	1,1	10	12	4	11,4	2	3,5	5	3,5	<,0011
Asma	12	3,4	3	3,2	4	4,8	0	0	3	3,3	5	3,5	0,8509
Neoplasia	29	8,2	1	1,1	18	21,7	5	14,3	3	3,5	5	3,5	<,0001
Otra Enf. Cardio.	34	9,6	3	3,2	12	14,5	3	8,6	5	7,3	16	11,3	0,06
Otra Comorbilidad	110	31,9	18	19,3	14	18,4	6	17,1	2	15,1	72	51,1	<,0001

El porcentaje de varones fue 69% (314 de 458), sin diferencias significativas en la distribución por sexo entre los diferentes sitios (**Tabla 1**) ($p=0,08$). Sin embargo, la distribución de la mayoría de las comorbilidades (excepto diabetes mellitus, asma y enfermedad cardiovascular en general) fue diferente entre los diferentes sitios participantes. La representación de los grupos de edad también fue diferente entre los sitios con excepción del grupo de 50 a 59 años (**Tabla 1**).

Mortalidad

Comparando los grupos etarios, fue de 19,0% en pacientes de 18 a 49 años; 31,9% en pacientes de 50 a 59 años; 47,3% en pacientes de 60 a 69 años y de 78,3% en pacientes mayores de 69 años ($p < 0,00001$) (**Figura 1**).

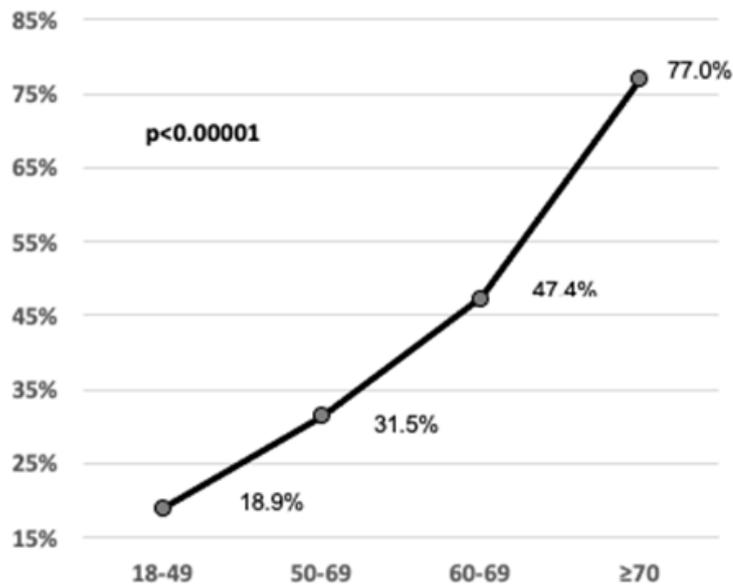
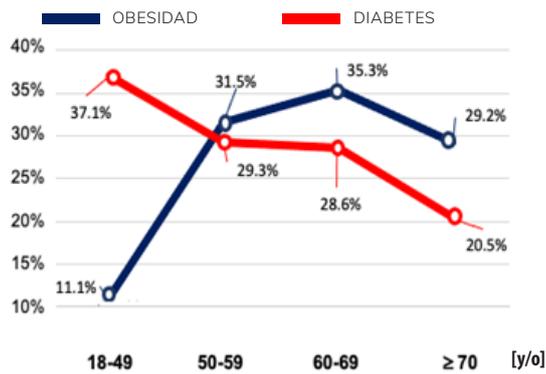


Figura 1.

Mortalidad por grupo etario. La figura muestra la fuerte correlación positiva encontrada entre la mortalidad y los años de edad para todos los grupos de edad. Se observa una alta coincidencia entre el aumento de la edad y el resultado fatal en pacientes críticamente enfermos

Las comorbilidades notificadas con mayor frecuencia fueron hipertensión (202 pacientes), diabetes mellitus (129 pacientes) y obesidad (126 pacientes). Otras comorbilidades frecuentes fueron otras enfermedades cardiovasculares, tabaquismo, neoplasia maligna, EPOC y asma (**Tabla 1**). La incidencia de hipertensión, diabetes y obesidad en los grupos de edad mencionados fue diferente. En el grupo 18-49 años la comorbilidad más frecuente fue obesidad (en 37,0%), en el grupo de 50-59 años fue diabetes (31,5%) y en los grupos de 60 a 69 y mayores de 69 años fue hipertensión (53,4 y 62,1%), respectivamente (**Figuras 2A y 2B**), $p < 0,05$ para obesidad; y $p < 0,001$ para diabetes e hipertensión.

2A. Obesidad, diabetes y grupo etario



2B. Hipertensión y grupo etario

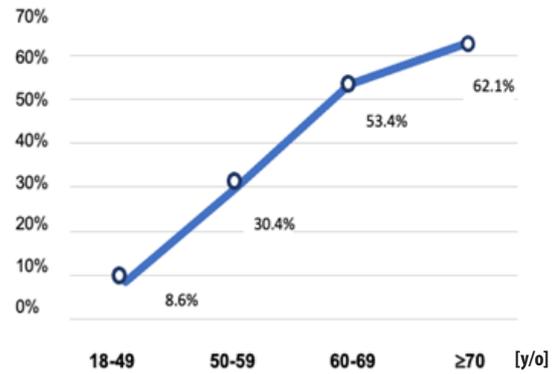


Figura 2 A. (Izquierda)

Figura que muestra la incidencia porcentual de obesidad y diabetes mellitus a través de los diferentes grupos de edad. Mientras que la frecuencia de la obesidad disminuyó constantemente con la edad, la de la diabetes aumentó hasta el grupo de edad de 60 a 69 años y a partir de esa edad comenzó a disminuir.

Figura 2 B. (Derecha)

Se puede observar el aumento de la incidencia de hipertensión arterial a través de los distintos grupos de edades. En menores de 50 años, obesidad fue la comorbilidad más frecuente; en el grupo de 50 a 59 años, fue diabetes; y en los mayores de 60 años, fue hipertensión. Las diferencias para obesidad, diabetes e hipertensión fueron significativas (ver detalle en el texto).

En cuanto a las complicaciones, las más frecuentes en estos pacientes fueron shock (274 pacientes), IRA (235 pacientes) y NAVM (201 pacientes).

En los 201 episodios de NAVM, se aislaron 287 patógenos; 1,43 microorganismos por episodio (Tabla 2). Los aislados con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* (N=70), *Pseudomonas aeruginosa* (N=46), *Staphylococcus aureus* (N=58) y *Acinetobacter spp* (N=39). La mayoría presentaron un patrón de pobre de susceptibilidad a los antimicrobianos, particularmente en las bacterias Gram-negativas, lo que produce en muchos casos β -lactamasas o carbapenemasas de amplio espectro. Un análisis más profundo de estos patrones está lejos del alcance de este estudio. Respecto a la NAVM, no encontramos que la presencia de esta se asociara con la mortalidad ni en la población total, ni en ninguno de los grupos de edad.

En el análisis univariado, como se observa en la Tabla 3, se tuvieron en cuenta los diferentes grupos de edad de los mayores de 50 años, las comorbilidades, hipertensión y diabetes mellitus, la combinación de 2 comorbilidades (entre hipertensión, diabetes y obesidad) y las complicaciones shock e IRA, así como el uso de oxigenoterapia con cánula nasal de bajo y alto flujo, y de la posición prona con VMI, asociados significativamente con la mortalidad. En cuanto a las variables continuas evaluadas, sólo la edad y el menor tiempo de estancia en UCI se asociaron con mayor mortalidad. Ni la PaO_2/FiO_2 al ingreso ni el tiempo de VMI se asociaron con la mortalidad (Tabla 1).

En el análisis multivariado, las categorías de edad entre 60 y 69 años y mayores de 69 años, y las complicaciones del shock y la IRA permanecieron relacionadas significativamente con la mortalidad (Tabla 4).

Tabla 2.

Uso de diferentes métodos de administración de oxígeno antes del uso de ventilación mecánica, días en ventilación mecánica y en la UCI, mediana o PaO₂/FiO₂ en general y en incidencia de neumonía asociada al ventilador, insuficiencia renal aguda, shock, SDRA y muerte en la UCI en general y en cada uno de los sitios donde ingresaron los diferentes pacientes.

	Todos		Hospital Clínico, Universidad de Chile, Santiago		Hospital Alemán de Buenos Aires		Hospital de Comunidad, Mar del Plata		Hospital Clínicas, Universidad de Buenos Aires		Clínica Pasteur, Neuquén		Valor de P
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Todos	458	100	92	20,1	83	18,1	35	7,6	107	23,4	141	30,8	
Oxígeno Bajo Flujo	185	56,7	90	97,8	69	83,1	6	17,1	19	16,5	0	0	<0,0001
Oxígeno Alto Flujo	178	38,2	12	12,9	59	71,1	19	54,3	32	27,8	56	40	<0,0001
	Mediana	IC 95	Mediana	IC 95	Mediana	IC 95	Mediana	IC 95	Mediana	IC 95	Mediana	IC 95	
Días en la UCI	18	5-77	16	5-42	19	5-33	17	1-60	22	5-63	44	8-127	0,0528
PaO ₂ /FiO ₂	102	60-254	132	60-280	159	110-216	137	64-265	146	62-302	120	56-206	0,0111
Complicaciones	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
NAVM	201	43,9	30	32,3	40	42,2	15	42,9	54	50,5	62	44,0	0,1231
Ins Renal Aguda	235	51,3	40	43,5	63	75,9	15	42,9	63	58,9	54	58,3	<0,0001
Shock	273	59,6	44	45,7	54	65,1	24	68,6	66	61,7	86	61,0	0,0001
SDRA leve	52	11,3	12	13,0	15	18,1	4	11,4	11	10,3	10	7,1	0,1556
SDRA moderado	257	53,9	38	41,3	64	77,1	19	54,3	56	52,3	80	56,7	0,0001
ARDS severo	139	29,9	42	45,7	4	4,8	12	34,3	40	37,4	51	36,2	<0,0001
Días n la UCI	232	49,7	28	30,1	65	78,3	16	45,7	70	60,9	53	37,6	<0,001

Tabla 3.

Factores asociados con mortalidad (análisis univariado)

Variables discretas	OR	IC95	p
Grupos etarios	18-49	Referencia	
	50-59	1,8700	0,9269 - 3,7729
	60-69	3,6562	1,9198 - 6,9635
	>=70	13,6149	7,0454 - 26,3098
Varones	0,9600	0,6520 - 1,4199	0,846
Hipertensión	2,4773	1,7026 - 3,6047	<0,001
Diabetes Mellitus	1,5270	1,0163 - 2,2942	0,042
Obesidad	0,82047	0,5458 - 1,2333	0,341
NAVM	1,0593	0,7348 - 1,5271	0,757
SHOCK	4,3553	2,7342 - 6,9375	<0,001
Insuficiencia Renal Aguda	4,4729	3,0324 - 6,5978	<0,001
Oxígeno a Bajo Flujo	0,49847	0,3179 - 0,7816	0,002
Oxígeno a Alto Flujo	1,5365	1,0549 - 2,2381	0,025
Posición Prono Despierto	1,0774	0,6114 - 1,8986	0,796
VMI + Decúbito Prono	1,8593	1,2402 - 2,7874	0,003
Variables continuas	OR	IC95	p
Edad	1,0730	1,054916 - 1,0913	<0,001
Días en VM invasiva	0,9900	0,984016 - 1,0000	0,13
Días en VM	0,9700	0,9600 - 0,9800	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂	0,9981	0,995224 - 1,0011	0,211
2 comorbilidades *	1,8980	1,248032 - 2,8864	0,003
Hipertensión + Diabetes	2,2073	1,348724 - 3,6124	0,002
Hipertensión + Obesidad	1,6148	0,929905 - 2,8041	0,089
Diabetes + Obesidad	1,4973	0,807695 - 2,7757	0,2
3 Comorbilidades *	1,8495	0,887912 - 3,8526	0,1

* Entre hipertensión, diabetes e obesidad

Tabla 4.

Factores asociados con mortalidad (análisis multivariado)

Variable		OR	IC 95		p
Varones		1,55	0,62	3,87	0,347
Grupo etario					
	18-49	Ref.			
	50-59	1,91	0,56	6,58	0,303
	60-69	6,42	1,84	22,38	0,004
	≥70	17,41	4,65	65,16	0,000
Hipertensión		1,16	0,45	3,02	0,758
Diabetes Mellitus		1,66	0,62	4,47	0,314
Shock		4,61	1,90	11,15	0,001
Ins. Renal Aguda		6,47	2,28	18,34	0,000
Oxígeno a Bajo Flujo		0,89	0,34	2,36	0,819
Oxígeno a Alto Flujo		3,36	1,33	8,49	0,010
IMV + Prono		0,53	0,19	1,47	0,222
Días en la UCI		0,90	0,86	0,94	0,000

Discusión

Observamos en 458 pacientes críticos con COVID-19 que desarrollaron SDRA y requirieron VMI durante más de 48 horas seguidas hasta el alta o muerte por un máximo de 28 días, que eran mayores, frecuentemente tenían hipertensión, diabetes, obesidad y otras comorbilidades y sufrieron complicaciones como shock, IRA y NAVM. El objetivo principal fue determinar cómo la edad, las comorbilidades y las complicaciones se relacionaban con la mortalidad. En el análisis univariado encontramos que en pacientes con COVID-19 que desarrollan SDRA la edad ≥ 50 años, las comorbilidades hipertensión, diabetes y obesidad, y la complicación shock se asociaron significativamente con la mortalidad a los 28 días. Pero en el análisis multivariado, sólo la edad ≥ 60 años, el shock y la IRA continuaron significativamente asociados con la mortalidad.

El SDRA es una condición claramente asociada a la gravedad de la enfermedad de los pacientes en VMI con neumonía por COVID-19 y, en consecuencia, también asociada a la mortalidad. Se ha reconocido que la gravedad del SDRA según los criterios de Berlín se correlaciona con una mayor mortalidad. Sin embargo, Cilloniz et al. encontraron que la mortalidad en 125/432 pacientes con NAC grave tratados con VMI, que cumplían con los criterios de Berlín, no fue diferente de la encontrada en pacientes que no desarrollaron SDRA.¹³ Por otro lado, se ha afirmado que en estos pacientes la causa de muerte es más comúnmente sepsis e y falla multiorgánica que insuficiencia respiratoria.¹⁴ Otro estudio encontró que entre los pacientes de edad avanzada con COVID-19 y puntuaciones más altas de APACHE II al ingreso, aquellos que desarrollaron IRA (particularmente grado > II) y/o shock séptico durante la estancia en la UCI tenían un mayor riesgo de muerte.¹⁵

La gravedad de la presentación clínica y la alta mortalidad son dos patrones que se han encontrado consistentemente en pacientes con COVID-19 que ingresan en UCI y requieren VMI como parte de su soporte vital.^{13,16,17} Los pacientes que llegan a esta situación suelen presentar algunas características que los diferencian de aquellos con una enfermedad menos grave. Otros autores han observado que los pacientes críticos por COVID-19 son de mayor edad y portadores de diferentes comorbilidades, además suelen presentar complicaciones durante su estancia en la UCI, incluso antes de ser remitidos a estas áreas hospitalarias de alta complejidad, entre ellas, IRA y shock como condiciones para su ingreso en la UCI.¹⁶

Encontramos un aumento de la mortalidad asociado al uso de CNAF. Varios estudios publicados durante los últimos tres años mostraron que la CNAF no reduce la mortalidad comparada con la oxigenoterapia estándar.¹⁸⁻²¹

Chandel et al. en un estudio²² mostraron que los pacientes en los que falló la CNAF eran sig-

nificativamente mayores (60 vs 54 años, $p < 0,01$), más graves (SOFA 4 vs 2, $p < 0,01$) y lucían más “inflamados” (razón neutrófilos/linfocitos 8,1 vs 6,1, $p < 0,01$). Nurok et al. compararon la probabilidad de extubación exitosa y mortalidad en 440 pacientes (311 recibieron CNAF) relacionada al uso previo de CNAF, y no encontraron diferencia. Además, observaron mayor riesgo de mortalidad hospitalaria ajustada a potenciales confundidores en comparación con los pacientes que usaron CNAF.²³

Nuestra observación en el sentido de que aquellos que deben recibir VMI por insuficiencia respiratoria tienden a tener comorbilidades y complicaciones es consistente con lo descrito por otros en pacientes críticos con COVID-19.²⁴ En este estudio, encontramos que sólo los mayores de 59 años que sufrieron IRA o shock tenían mayor riesgo de morir.

La edad de los pacientes con COVID-19 ingresados en UCI es superior a la de aquellos con presentación clínica menos grave, como ocurre en otras etiologías de NAC severa.²⁵ Aunque muchos han reconocido a la NAVM en pacientes que reciben VMI como un factor significativamente asociado con una mayor mortalidad, la mortalidad a 28 días en pacientes críticos con COVID-19 parece ser mucho mayor que la observada en pacientes con NAVM asociada con la presencia de otras enfermedades subyacentes.²⁶

Un aspecto a destacar en estos pacientes críticos con COVID-19, neumonía grave y que requieren VMI es el tiempo que suelen permanecer bajo ventilación mecánica durante su internación. Así, Serafim et al. observaron una mayor duración de la VMI en pacientes con COVID-19 de una mediana (RI) de 15 (9-23) días, en comparación con aquellos con otras neumonías virales de 10 (6-21) y con otras indicaciones de VMI de 8 (5-16) días. La mayor estancia en UCI de estos pacientes parece deberse a la presencia de complicaciones, en muchos casos atribuibles al estado inflamatorio, como describen Wu et al.²⁷

Encontramos una incidencia de al menos un episodio de NAVM de 56%, muy por encima de la incidencia observada en pacientes con neumonía bacteriana (26%) y otras neumonías virales (23%).²⁸ Las posibles causas incluyen: duración prolongada de la VMI característica del COVID-19 crítico,²⁹ sobrediagnóstico atribuible a la presencia de infiltrados extensos por el SDRA, que pueden confundirse con opacidades de neumonía, a hallazgos clínicos que también se superponen con los de neumonía,³⁰ y al uso frecuente de corticoides en pacientes críticos con COVID-19.³¹ Por otro lado, los métodos de diagnóstico no invasivos (aspirado endotraqueal) usados muy frecuentemente en pacientes con COVID-19 podrían haber llevado a una sobre-identificación de bacterias. En un estudio, la identificación bacteriana utilizando aspirados traqueales ocurrió en el 86% de los pacientes, y utilizando métodos broncoscópicos distales cuantitativos en el 43%.³² Este hecho observado en pacientes críticos podría ser otra de las razones que justifican el uso de antibióticos empíricos. El uso de técnicas microbiológicas menos específicas reduce la especificidad del diagnóstico bacteriológico.^{8,9}

La alta incidencia de NAVM no tuvo impacto en la mortalidad de estos pacientes. La ausencia de mortalidad atribuible está en línea con estudios recientes que describen una mortalidad atribuible limitada por NAV en COVID-19. Este hallazgo, que suena a paradoja, también ha sido encontrado por otros autores y podría deberse a diversas causas;³³ en pacientes que estando en VMI suelen tener SDRA, y tratamientos antibióticos, en este contexto pueden inducir el desarrollo de multirresistencia.³⁴ La paradoja de la elevada frecuencia de NAV no acompañada de una elevada mortalidad podría atribuirse al uso frecuente de métodos no broncoscópicos (sensibles y más disponibles en urgencias), menos específicos que el lavado broncoalveolar, para la obtención de muestras, lo que aumenta los resultados falsos positivos.^{35,36} Pero la pregunta de por qué la NAVM no aumentó la mortalidad en pacientes COVID-19 tratados con VMI sigue sin respuesta.²⁶ Este estudio tiene varias limitaciones, entre ellas: la presencia de antecedentes y comorbilidades se investigó de forma prospectiva según los requisitos del protocolo ECMOCARD, que podría tener datos faltantes y potencialmente diferencias entre los diferentes sitios donde se reclutaron los pacientes. Por otro lado, no se pueden descartar los sesgos inherentes a los estudios retrospectivos y que el cálculo no se realizó para una potencia del estudio, por lo cual los resul-

tados pueden incluir errores de tipo 1 o 2. Sin embargo, creemos que el hecho de que se trata de un estudio multicéntrico es a su vez uno de los puntos fuertes de nuestro estudio.

Conclusiones

La combinación de edad, comorbilidades y complicaciones fue útil para reconocer el riesgo de mortalidad de pacientes críticos con COVID-19 ingresados en UCI que recibieron VMI como método de soporte vital por más de 24 horas y desarrollaron SDR, en una cohorte de pacientes ingresados en las UCIs de Argentina y Chile. La edad y algunas de las complicaciones que sufren estos pacientes podrían ser marcadores valiosos para el reconocimiento temprano de su riesgo de muerte, y así centrar su manejo en la prevención y el tratamiento de estas complicaciones.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: conceptualización y diseño del estudio: CML. Registro de pacientes y manejo de bases de datos: FEA, GZ, FR, IZ, ME, JO, CML, CS, AV, DI. Análisis estadístico: IZ. Interpretación de resultados: FEA, GZ, ME, JO, CML. Borrador del manuscrito: FEA, GZ, ME, JO, IZ, CML. Revisión del manuscrito y aprobación de la versión final: todos los autores. CML es garante del manuscrito.

Reconocimiento: agradecemos a GL Li Bassi por su invitación a participar en el estudio ECMOCARD y por permitirnos utilizar los datos de pacientes que recopilamos en los 5 centros de Argentina y Chile que participan en este estudio recopilados por investigadores de ECMOCARD.

El Editor Adjunto, Dr. Rogelio Pérez Padilla, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Who. China Joint Mission on Covid-19. Final-Report. [Internet]. [Consultado 3 sept 2023]. Disponible en: <https://covid19.alliancebrh.com/covid19en/c100037/202004/cbe307e7e76044159265e6da390b46d3/files/aa5094f0086344f6beba88dfab848a9a.pdf>.
- Grasselli G, Zanrillo A, Zanella A et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. *JAMA* 2020;323(16):1574-1581. Doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533. Doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- Jin Y, Yang H, Ji W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12(4):372. Doi: 10.3390/v12040372.
- Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL et al Characterization and clinical course of 1000 patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. *medRxiv* 2020;20072116. Doi: 10.1101/2020.04.20.20072116
- Rhouz e A, Martin-Loeches I, Povoas P et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47(2):188-198. Doi: 10.1007/s00134-020-06323-9
- Li Bassi G, Suen J, Barnett AG et al; COVID-19 Critical Care Consortium Investigators. Design and rationale of the COVID-19 Critical Care Consortium international, multicentre, observational study. *BMJ Open* 2020;10(12):e041417. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-041417.
- Torres A, Niederman MS, Chastre J et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del T rax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50(3):1700582. Doi: 10.1183/13993003.00582-2017.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111. Doi: 10.1093/cid/ciw353.
- Torres A, El Ebihari M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Chest* 2000;117:198S-202S. Doi: 10.1378/chest.117.4_suppl_2.198S.
- Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:195S-197S. Doi: 10.1378/chest.117.4_suppl_2.195S
- Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2018;51: 1702215. Doi: 10.1183/13993003.02215-2017.
- Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 2005;128:525-532. Doi: 10.1378/chest.128.2.525.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in criti-

- cally ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)* 2020;67(8):425-437. Doi: 10.1016/j.redar.2020.07.003.
16. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D et al. Epidemiology, clinical course and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1763-1770. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
 17. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S et al. Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia. A Reappraisal Using Causal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1133-1139. Publicación original: Doi: 10.1164/rccm.201105-0867OC
 18. Frat JP, Quenot JP, Badie J et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients with Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328(12):1212-1222. Doi: 10.1001/jama.2022.15613.
 19. Nair PR, Harita D, Behera S et al. Comparison of High Flow Nasal Cannula and Non Invasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19 Pneumonia. *Respir Care* 2021;66(12):1824-1830. Doi: 10.4187/respcare.09130.
 20. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; 5:297. Doi: 10.21037/atm.2017.06.52.
 21. Beran A, Srour O, Malhas S-E et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Respir Care* 2022;67(9):1177-1189. Doi: 10.4187/respcare.09987.
 22. Chandel A, Patolia S, Brown AW et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care* 2021;66(6):909-919. Doi: 10.4187/respcare.08631.
 23. Nurok Friedman O, Driver M, Sun N et al. Mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019 had a higher chance of in-hospital death if treated with high flow nasal cannula oxygen prior to intubation. *Anesth Analg* 2023;136:693-698.
 24. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 25. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475-481. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 26. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000;28: 2737-2741. Doi: 10.1097/00003246-200008000-00009.
 27. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(1):47-54. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.017.
 28. Nseir S, Martin-Loeches I, Povoas P et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care* 2021;25(1):177. Doi: 10.1186/s13054-021-03588-4.
 29. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7): 934-943 Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 30. Llitjos JF, Bredin S, Lascarrou JB. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2021;11(1):20. Doi: 10.1186/s13613-021-00812-w. 25.
 31. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoas P et al; coVAPid study Group. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47(2):188-198. Doi: 10.1007/s00134-020-06323-9.
 32. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C et al. Case characteristics, resource use and outcomes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals, an observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(9):853-862. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
 33. Arulkumaran N, Routledge M, Schleich S et al. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020;46:225-235. Doi: 10.1007/s00134-020-05929-3.
 34. Torres A, El Ebihari M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Chest* 2000;117;198S-202S. Doi: 10.1378/chest.117.4_suppl_2.198S.
 35. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117;195S-197S. Doi: 10.1378/chest.117.4_suppl_2.195S.
 36. Medrof ARL, Husain SA. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2009;24(3):473.e1-6. Doi: 10.1016/j.jccr.2008.06.012.

RECIBIDO:
2 septiembre 2023
APROBADO:
18 enero 2024

Hipertensión pulmonar y leiomiomas uterinos, ¿existe relación causal? Serie de casos y revisión fisiopatológica

Pulmonary Hypertension and Uterine Leiomyomas, Is there a Causal Relationship?

Case Series and Pathophysiological Review

Daniel Aimone¹, Ayelén Fernández¹, Nicolás Lanfranco¹, Julián Mereles¹,
María Zorrilla¹, Martín Bersuker², Marcelo Nahin¹

Daniel Aimone
<https://orcid.org/0000-0002-2770-410X>
Ayelén Fernández
<https://orcid.org/0000-0001-6759-7057>
Nicolás Lanfranco
<https://orcid.org/0009-0000-1416-4215>
Julián Mereles
<https://orcid.org/0009-0004-7399-9393>
María Zorrilla
<https://orcid.org/0009-0009-5028-1537>
Martín Bersuker
<https://orcid.org/0009-0003-3381-4561>
Marcelo Nahin
<https://orcid.org/0000-0002-9735-7713>

1. Hospital Alta Complejidad en red El Cruce (HNK), Unidad Multidisciplinaria de Hipertensión Pulmonar, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina
2. Hospital Alta Complejidad en red El Cruce (HNK), Servicio de ginecología, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina

AUTOR CORRESPONSAL:

Daniel Aimone, deaimone@hotmail.com

Resumen

Introducción: Los leiomiomas uterinos son un tipo de neoplasia benigna de frecuente aparición en mujeres de edad reproductiva, relacionados con enfermedad tromboembólica venosa. Este vínculo surge del efecto producido por la compresión de fibromas que genera estasis venosa en la región pelviana. Sin embargo, este pareciera no ser el único factor que lo relaciona con el desarrollo posterior de hipertensión pulmonar, sino que su presencia es gatillo de una serie de fenómenos que influyen sobre la vasculatura pulmonar y también a nivel sistémico. **Método:** Revisión de una serie de casos (seis) atendidos en nuestra unidad, seguido de una revisión sobre la relación entre leiomiomas y distintas formas de hipertensión pulmonar con una revisión desde la fisiopatología. **Resultado y conclusiones:** Encontramos sustento bibliográfico en los múltiples caminos fisiopatológicos que relacionan los mediadores vasculares comunes, que parecieran ser el punto clave en la relación entre estas dos patologías.

Palabras clave: leiomiomas, hipertensión pulmonar, biología vascular.

Abstract

Introduction: Uterine leiomyomas are a type of benign neoplasm that frequently appears in women of reproductive age, related to venous thromboembolic disease. This link arises from the effect produced by the compression of fibroids, which generates venous stasis in the pelvic region. However, this seems not to be the only factor that relates it to the subsequent development of pulmonary hypertension, but rather its presence is a trigger for a series of phenomena that influence the pulmonary vasculature and also at a systemic level. **Method:** Review of a series of cases (six) cared for in our unit, followed by a review on the relationship between leiomyomas and different forms of pulmonary hypertension with a review from the pathophysiology. **Result and conclusions:** We found bibliographic support in the multiple pathophysiological paths that re-

late the common vascular mediators, which appear to be the key point in the relationship between these two pathologies.

Key words: leiomyomas, pulmonary hypertension, vascular biology.

Serie de casos

Se presentan seis (6) pacientes con leiomiomatosis uterina que desarrollan hipertensión pulmonar. La edad promedio es de 43,5 años. Las causas de hipertensión pulmonar fueron en 2 casos hipertensión pulmonar primaria, 1 caso inducido por drogas y 3 casos por hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar se realizó en todos los casos por ecocardiografía, angiogramografía de tórax y confirmación por cateterismo cardíaco derecho.

La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico se encontraban en CF II/ III. En la tabla 1 se detallan las características generales de cada paciente.

Tabla 1.

Características generales de las pacientes con leiomiomatosis uterina e hipertensión pulmonar.

Paciente	Edad, años	Grupo*	CF al Diag.	Terapéutica	ACO
1	34	4	III	TEA	SI
2	47	1	III	Tadalafilo / Ambrisentan	NO
3	48	1	III/IV	Sildenafil	NO
4	46	4	II	TEA	SI
5	46	4	III	Tadalafilo / Plan de TEA	SI
6	40	1	II/III	Tadalafilo / Ambrisentan	SI

*Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (Niza, Francia, 2018).

TEA, tromboendarterectomía; CF, clase funcional; ACO, anticoagulación oral.

Una de las pacientes falleció (portadora de HTP primaria) con episodio de bajo gasto cardíaco por compresión severa de cavidades derechas y colapso de ventrículo izquierdo como consecuencia de sobrecarga de presión.

Fisiopatología de la lesión vascular

La presencia de los fibromas parece ir más allá del simple factor mecánico como disparador de su fisiopatología; aún hoy, los orígenes y la patogenia de los fibromas siguen estando sin aclarar. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los factores genéticos, como los antecedentes familiares positivos y la hipertensión, presagian un mayor riesgo de fibromas, lo que sugiere que estos factores pueden influir en la disfunción vascular y desempeñar un papel en la patogénesis de los fibromas.¹

Una variada combinación de estímulos hormonales y alteraciones de la señalización están involucradas en el desarrollo y crecimiento de los fibromas.² Alteraciones de las células madre del músculo liso uterino en la señalización de estrógeno, progesterona, como así también otras vías de señalización intracelular, comparten sustratos fisiopatológicos con diversos procesos afectando al endotelio.³ Esto conduce a la expansión de esta población celular, seguido por el reclutamiento de células de músculo liso vascular y fibroblastos. Como veremos más adelante, este estímulo inicial pareciera no limitarse a las células uterinas, sino que los vasos pulmonares también reciben estas señales y factores de crecimiento, y modifican así su fisiología.

Uno de los fenómenos presentes es la angiogénesis. Esta ocurre en el útero en condiciones fisiológicas y patológicas, dada por la naturaleza dinámica del endometrio y los requerimientos de vascularización que requieren para el desarrollo y mantenimiento de la viabilidad fetal du-

rante el embarazo, convirtiéndose en sustrato fisiopatológico al perder la normal señalización y regulación.⁴

Biomarcadores potenciales implicados en el sistema vascular

En la literatura, se ha informado una gran cantidad de marcadores circulantes que parecen tener una expresión diferencial en las mujeres con y sin fibromas uterinos. Algunos de ellos pueden estar potencialmente involucrados en las alteraciones vasculares observadas acompañando a estos y en especial al desarrollo de hipertensión pulmonar. A continuación, se enumeran algunos biomarcadores que tienen cierto nivel de evidencia en el sustrato fisiopatológico.

1. Factores de crecimiento hematopoyético (HGF)

El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), ambos marcadores están aumentados en pacientes con fibromas uterinos en comparación con los controles.

Si bien los HGF pueden no tener acciones miogénicas directas sobre células musculares lisas, se ha demostrado que promueven la angiogénesis.⁵ En efecto, inducen cambios endoteliales como proliferación y migración tanto *in vivo* como *in vitro*.⁶

2. Factor de necrosis tumoral α

Estudios *in vitro* han demostrado que este posee un efecto pro -proliferativo. Aunque las acciones del TNF- α en los fibromas parecen ser oncogénicas, la literatura ha informado un papel para la disfunción vascular en otros lugares.

También se ha demostrado que TNF- α regula a la baja (down regulation) la producción de óxido nítrico (NO) a través de la inhibición de la óxido nítrico sintetasa (eNOS), lo que afecta la relajación del músculo liso, e inducción de disfunción endotelial y fenómenos patológicos que implican la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La disfunción se caracteriza por actividad proinflamatoria, propiedades protrombóticas y una menor vasodilatación,⁷ y modifica así mismo la apoptosis de células endoteliales.

3. Desregulación de la endotelina A1

La hipovascularidad de los fibromas crea un microambiente hipóxico que sirve como circuito de retroalimentación positiva impulsando la proliferación y la neovascularización (figura 1). La endotelina-1 (ET-1) es un potente péptido vasoconstrictor secretado por las células endoteliales y células musculares lisas del fibroma en respuesta a la hipoxia. El ET-1 está elevado en el plasma de mujeres con fibromas, en comparación con las que no lo poseen, e impulsa la proliferación de células fibroides.⁸

Se han demostrado efectos indirectos a través de la estimulación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).⁹ A su vez, la ET-1, actuando con mediadores de inflamación de bajo grado, contribuye al remodelado vascular. Otro ejemplo de la relación directa de que lo que ocurre a nivel uterino tiene acción sobre la fisiología vascular es lo ocurrido con la placentación anormal en la pared uterina en pacientes que desarrollaron preeclampsia (PE). Se ha observado que las pacientes con PE tienen un aumento de dos a tres veces de ET-1 circulante en comparación con los embarazos normales. Estos niveles de ET-1 elevados se deben probablemente a hipoxia tisular.¹⁰

El ET-1 elevado, mediado en su síntesis por el VEGF (factor de crecimiento endotelial), a su vez, impulsa la vasoconstricción sistémica, disfunción vascular y elevación de la presión arterial media.

Conclusiones

En resumen, vemos que hay evidencia de que los fibromas interactúan ampliamente con la vasculatura para promover su crecimiento utilizando vías de señalización que funcionan para regular su fisiología local, pero también bidireccionalmente con la circulación sistémica promoviendo hipertensión sistémica, disfunción vascular y, a nivel de la circulación pulmonar, diversos factores que podrían inducir al remodelado y desarrollo de hipertensión pulmonar.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: DA: conceptualización, escritura, borrador original y revisión; AF: investigación, revisión, edición; NL: análisis formal, investigación; JM: investigación; MZ: revisión; MB: análisis formal, investigación; MN: revisión.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Radin RG, Rosenberg L, Palmer JR, Cozier YC, Kumanyika SK, and Wise LA. Hypertension and risk of uterine leiomyomata in US black women. *Human Reproduction* 2012;27: 1504–1509. Doi: 10.1093/humrep/des046.
2. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 2017; 124: 1501–1512. Doi: 10.1111/1471-0528.14640
3. Luo N, Guan Q, Zheng L, Qu X, Dai H, and Cheng Z. Estrogen-mediated activation of fibroblasts and its effects on the fibroid cell proliferation. *Translational Research* 2014;163: 232–241. Doi: 10.1016/j.trsl.2013.11.008.
4. Knowles J, Loizidou M, and Taylor I. Endothelin-1 and angiogenesis in cancer. *Current Vascular Pharmacology* 2005; 3: 309–314. Doi: 10.2174/157016105774329462.
5. Ribatti D, Tamma R. Hematopoietic growth factors and tumor angiogenesis. *Cancer Letters* 2019; 440–441: 47–53. Doi: 10.1016/j.canlet.2018.10.008.
6. Bussolino F, Wang JM, Defilippi P et al. Granulocyte- and granulocyte-macrophage- colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature* 1989; 337:471–473. Doi: 10.1038/337471a0.
7. Endemann DH, and Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Am J Nephrol* 2004;15: 1983–1992. Doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
8. Wallace K, Chatman K, Porter J et al. Endothelin 1 is elevated in plasma and explants from patients having uterine leiomyomas. *Reproductive Sciences* 2014;21: 1196–1205. Doi: 10.1177/1933719114542018.
9. Kirschen GW, AlAshqar A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, Sabeh M, Borahay MA. Vascular Biology of Uterine Fibroids: Connecting Fibroids and Vascular Disorders. *Reproduction* 2021; 162(2): R1–R18. Doi: 10.1530/REP-21-0087.
10. Saleh L, Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, Danser AH. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;10: 282–293. Doi: 10.1177/1753944715624853
11. Chen DC, Liu JY, Wu GJ, Ku CH, Su HY, Chen CH. Serum vascular endothelial growth factor 165 levels and uterine fibroid volume. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 317–321. Doi: 10.1080/j.0001-6349.2005.00621.x.
12. Jonca F, Ortega N, Gleizes PE, Bertrand N, Plouet J. Cell release of bioactive fibroblast growth factor 2 by exon 6-encoded sequence of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1997; 272: 24203–24209. Doi: 10.1074/jbc.272.39.24203

RECIBIDO:
18 octubre 2023
APROBADO:
23 enero 2024

Identificación de las características de los ganglios evaluados en el procedimiento EBUS y su relación con el diagnóstico de malignidad en instituto de alta complejidad en cáncer

Identification of the Characteristics of the Lymph Nodes Evaluated in the EBUS Procedure and their Relationship with the Diagnosis of Malignancy in a Highly Complex Cancer Institute

Leidy Vanesa Zamora Becerra
<https://orcid.org/0000-0003-2772-7130>
Ana Milena Callejas Gutiérrez
<https://orcid.org/0000-0001-7917-0616>
Edgar Alberto Sánchez Morales
<https://orcid.org/0000-0002-5518-8149>
Lina Marcela Muñoz
<https://orcid.org/0000-0002-1215-3069>
Alfredo Saavedra Rodríguez
<https://orcid.org/0000-0002-4292-803X>

Leidy Vanesa Zamora Becerra¹, Ana Milena Callejas Gutiérrez², Edgar Alberto Sánchez Morales³, Lina Marcela Muñoz⁴, Alfredo Saavedra Rodríguez²

1. Clínica Neumológica del Pacífico, Servicio de Neumología. Cali, Colombia
2. Instituto Nacional de Cancerología, Servicio de Neumología. Bogotá, Colombia
3. Hospital Universitario Nacional de Colombia, Departamento de Neumología. Bogotá, Colombia.
4. Universidad del Valle, Medicina Interna y epidemiología. Cali, Colombia

AUTOR CORRESPONSAL:

Leidy Vanesa Zamora Becerra, lezamorab@unal.edu.co

Resumen

Introducción: La EBUS ha sido el foco de numerosos estudios destinados a evaluar su utilidad y rendimiento diagnóstico en diversas patologías.

Objetivo principal: Identificación de las características ganglionares evaluadas en el procedimiento de Ultrasonido Endobronquial (EBUS) y su relación con el diagnóstico de malignidad en pacientes del Instituto Nacional del Cáncer de Colombia del 1 de enero de 2017 al 31 de marzo de 2021.

Métodos: Estudio analítico observacional transversal. La recopilación de datos implicó un muestreo de casos consecutivos no probabilísticos entre individuos que cumplieran los criterios de inclusión.

Resultados: Un total de 75 pacientes fueron sometidos a EBUS. Se identificaron 6 características ecográficas de los ganglios de la biopsia asociadas a malignidad destacándose los ganglios mayores de 1 cm, márgenes mal definidos, ecogenicidad heterogénea, ausencia de una estructura hilar central, presencia de signos de necrosis o coagulación y presencia de conglomerado ganglionar.

Conclusión: Este estudio caracterizó la frecuencia de los hallazgos en la ultrasonografía endobronquial destacando algunas características ecográficas de los ganglios mediastínicos que podrían predecir patología maligna.

Palabras clave: nódulos linfáticos, cáncer pulmón, linfadenopatía, cáncer mediastinal, ultrasonido.

Abstract

Introduction: The EBUS has been the focus of numerous studies aiming to evaluate its utility and diagnostic performance across various pathologies.

Objective: Identification of the node characteristics evaluated in the Endobronchial Ultrasound (EBUS) procedure and their relationship with malignancy diagnosis in patients at the National Cancer Institute of Colombia from January 1st, 2017, to March 31st, 2021.

Methods: Observational cross-sectional analytical study. Data collection involved non-probabilistic consecutive case sampling among individuals meeting the inclusion criteria.

Results: A total of 75 patients underwent the EBUS procedure. Our findings revealed six predictors of malignancy based on sonographic features of biopsy nodes, including nodes larger than 1 cm, poorly defined margins, heterogeneous echogenicity, absence of a central hilar structure, presence of signs indicating necrosis or coagulation, and the presence of a ganglion conglomerate.

Conclusions: This study showed that endobronchial ultrasonography has several sonographic characteristics at the time of evaluating mediastinal nodes that could predict malignant and benign pathology.

Keywords: lymph nodes, lung cancer, lymphadenopathy, mediastinal cancer, ultrasound.

Introducción

El ultrasonido endobronquial EBUS-TBNA (punción transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial) consiste en un broncoscopio flexible con una sonda lineal con una curva distal, que permite la obtención de imágenes por ecografía y es capaz de producir exploraciones lineales paralelas del mediastino y tejidos peribronquiales. Permite la exploración y medición de ganglios mediastínicos (subcarinal, ventana aortopulmonar, paratraqueal derecha e izquierda, e hilar). Los ganglios de diámetro de longitud axial más corta, mayor a 3 mm, pueden ser biopsiados durante el procedimiento, bajo visualización de ultrasonido directa con una aguja de citología de calibre 21 o 22.¹

En el caso del cáncer de pulmón, la literatura ha descrito que la estadificación por EBUS a nivel mediastinal, peribronquial y pulmonar tiene una precisión diagnóstica al menos equivalente a la mediastinoscopia y significativamente mayor que técnicas como la tomografía axial computarizada (CT) y tomografía de emisión de positrones (PET).^{2,3} Por ejemplo, en el carcinoma de pulmón de células pequeñas, tiene la mejor sensibilidad (S) del 89%, especificidad (E) del 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 91%, frente a la mediastinoscopia (S 81%-E 100%- VPP 100%-VPN 91%), PET (S 80%-E 88%- VPP 75%-VPN 91%), o CT (S 55%-E 51%- VPP 58%-VPN 83%).⁴ Por lo tanto, se constituye como una fuerte estrategia diagnóstica mínimamente invasiva y altamente costo efectivo.⁵

El EBUS (ultrasonido endobronquial) ha sido objeto de múltiples estudios en relación con las características sonográficas para evaluar la relación con el diagnóstico de malignidad. Por ejemplo, García-Olive, en España, evaluó 128 pacientes atendidos en la unidad de endoscopia respiratoria para el diagnóstico de adenopatías mediastinales. Tuvo en cuenta las características de la estación ganglionar y el tamaño y su resultado por tipo de diagnóstico, siendo las de mayor frecuencia de biopsias la estación 7 (49,7%) y la estación 4 (21,1%); sin embargo, el análisis de datos fue netamente descriptivo.⁶

En el estudio de Fujiwara T et al.⁷ publicado en 2010, 487 pacientes con 1061 ganglios linfáticos fueron evaluados, encontraron que la forma redonda, márgenes heterogéneos y los signos de necrosis de coagulación fueron factores predictivos de metástasis. Por otra parte, en el estudio de Schmid-Bindert G et al.⁸ publicado en 2012, en 145 pacientes con 173 ganglios linfáticos, la forma heterogénea en ultrasonografía endobronquial fue predictiva de malignidad. Nakajima

T et al.⁹ publicado en 2012, con 173 ganglios biopsiados, describieron el aumento del flujo sanguíneo en ultrasonografía endobronquial por Doppler color y fue predictivo de malignidad.

Dhooira S et al.,¹⁰ en el año 2014, en 358 pacientes con 172 ganglios linfáticos evaluados, encontraron por medio de ecografía una textura heterogénea y los signos de coagulación central fueron específicos para tuberculosis. Ozgul MA et al.,¹¹ publicado en 2014, en 424 pacientes con 409 ganglios linfáticos, describieron márgenes distintos con apariencia granular ganglionar en la ultrasonografía que sugería sarcoidosis.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal, recopilando datos de historia clínica de todos los pacientes sometidos a EBUS +TBNA en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 al 31 de marzo de 2021, en el Instituto Nacional de Cancerología, mediante el software Epiinfo Versión 7.2. Se utilizaron los datos de Nakajima et al. (2008)³ donde la proporción esperada de EBUS alterado es del 94,3% y, ante una población base de 92 individuos a quienes se les realizó EBUS durante el periodo estudio con un nivel de confianza del 95% y un error del 5%, se estimó una muestra de 75 individuos. Se incluyeron las personas >18 años, llevados a realización de EBUS en el Instituto Nacional de Cancerología, y quienes contaran con datos de historia clínica completos e informe de histopatología. Se excluyeron gestantes. Todos los procedimientos, por protocolo institucional, fueron realizados bajo sedación con equipo EBUS Fujifilm, y las características ganglionares y estaciones a puncionar se identificaron por ultrasonido. Se realizaron aspiraciones con aguja transbronquial calibre 22 bajo guía ecográfica. No se contaba para la fecha con técnica ROSE (evaluación rápida *in situ*). Los datos fueron recopilados en RedCap y la base de datos se ingresó al software STATA® versión 16, para su posterior análisis estadístico.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de los datos para evaluar la distribución de las variables. Los valores extremos y los datos faltantes se identificaron y compararon con la fuente de datos primaria. Cualquier discrepancia fue corregida o confirmada según correspondiera. Las variables dentro de cada sección se describieron considerando sus características inherentes, los resultados se presentaron en tablas de frecuencia. Las variables categóricas se informaron con frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables continuas se describieron utilizando media (desviación estándar) o mediana (rangos intercuartílicos) según fuera su distribución.

Se realizó un análisis bivariado para identificar asociaciones entre el diagnóstico histológico de malignidad y las características del EBUS que fueron descritas mediante OR. Para las variables categóricas, se realizaron pruebas de hipótesis utilizando la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, considerando valores de $p < 0,05$, con significancia estadística. Para las variables cuantitativas, se utilizó la prueba t o U de Mann-Whitney.

Se realizó análisis multivariado mediante regresión logística, evaluando la bondad de ajuste mediante las pruebas de Hosmer y Lemeshow.

Resultados

Características de pacientes y resultados histopatología

Se incluyeron 75 pacientes, la edad promedio fue de 62 años, el 65,3% en el rango de edad entre 51 a 70 años, 41 individuos fueron de sexo femenino (54,6%), se destaca que solo 1,3% de los individuos tenía antecedente de neoplasias malignas. La mayoría de los pacientes fueron asintomáticos (25,3%) y el 38% tenía antecedente de tabaquismo, de los cuales más del 50% consumía entre 1 – 9 paquetes/año. (Tabla 1).

La estaciones ganglionares mayormente biopsiada en el procedimiento EBUS fueron las estaciones ganglionares 7 y 4R dando positividad ganglionar para patología maligna o negativo para malignidad; se encontró que la estación 4R representa 22 muestras negativas para malignidad (28,9%) y 21 muestras con diagnóstico de positivo para patología maligna que corresponde al 23,75%, seguido de la estación 7 negativa para malignidad en 20 muestras en un 26,7%, y positivo patología maligna en 18 muestras correspondientes al 23,7%. (Tabla 2).

El diagnóstico histológico final reportó 36 muestras positivas para malignidad (48%), de las cuales 17 fueron descritas como positivas para malignidad no caracterizada, 3 adenocarcinomas, 3 carcinoma escamocelular, 3 melanomas, 2 carcinoma de células pequeñas y 35 muestras con patología benigna; se reportaron 4 patologías indeterminadas y acelulares. (Figura 1).

En cuanto a las características sonográficas, se encontró que los tamaños ganglionares > 1 cm, los márgenes pobremente definidos, la ecogenicidad heterogénea, una estructura hilar central ausente, los signos de necrosis o coagulación presentes y el conglomerado ganglionar se asociaron de manera no significativa con mayor probabilidad de patología maligna.

Tabla 1.
 Variables sociodemográficas.

Variable (n=75)	Frecuencia (%)
Edad, X (DE)	62.26 (12.0)
Clasificación por grupos de edad, n(%)	
De 30-50 años	11 (14.6)
De 51-70 años	49 (65.3)
Mayor a 71 años	15 (20.0)
Sexo, n(%)	
Femenino	41 (54.6)
Masculino	34 (45.3)
Antecedente de enfermedad maligna, n(%)	
Adenocarcinoma de recto	4 (5.3)
Adenocarcinoma de endometrio	3 (4.0)
Adenocarcinoma gástrico	3 (5.3)
Cáncer de colón	2 (2.7)
Cáncer de mama	13 (17.3)
Cáncer de pulmón	10 (13.3)
Cáncer de tiroides	6 (8.0)
Cáncer metastásico de primario desconocido	2 (2.7)
Linfoma no Hodgkin	3 (4.0)
Masa mediastinal	3 (4.0)
Melanoma	2 (2.7)
Mesotelioma	1 (1.3)
Otros tipos de cáncer	18 (24.0)
Sin enfermedad maligna	1 (1.3)
Signos y síntomas, n(%)	
Asintomática	19 (25.3)
Disnea	16 (21.3)
Pérdida de peso	8 (10.7)
Tos	14 (18.7)
Fiebre	3 (4.0)
Hemoptisis	1 (1.3)
Artralgias	1 (1.3)
Cefalea	2 (2.7)
Diaforesis	2 (2.7)
Disfagia	2 (2.7)
Dolor torácico	5 (6.7)
Sangrado vaginal	1 (1.3)
Tabaquismo, n(%)	
No	46 (61.3)
Si	29 (38.6)

Índice tabáquico, n(%)	
1 a 9 paquetes/año	15 (51.7)
< 10 paquetes/año	15 (51.7)
10 a 20 paquetes/año	3 (10.3)
> 20 paquetes/año	11 (37.9)

Tabla 2.

Estación ganglionar EBUS

Estación	Negativo para malignidad	Positivo para malignidad	Indeterminado
Estación 12 R	1 (1.3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Estación 12 L	-	1 (1,3%)	-
Estación 11 R	2 (2,6%)	2 (2,6%)	-
Estación 11 L	-	2 (2,6%)	-
Estación 10 R	2 (2,6%)	2 (2,6%)	-
Estación 10 L	1 (1.3%)	1 (1,3%)	-
Estación 7	20 (26,7%)	18 (23,7%)	4 (5,3%)
Estación 4L	1 (1.3%)	2 (2,6%)	-
Estación 4R	22 (28,9%)	18 (23,75)	-
Estación 2L	-	1 (1.3%)	-
Estación 2R	2 (2,6%)	2 (2,6%)	-

Tabla 3.

Resultados del ganglio de TBNA

Tipo de diagnóstico del EBUS	n(%)
Indeterminada	4(5.32)
Negativo para malignidad	34(45.3)
Patología benigna	2(2.7)
Patología maligna	35(46.7)
Total	75(100)

Tabla 4.

Resultado histológico ganglio TBNA

Muestra de ganglios, n=75	
Diagnóstico histológico EBUS	Pacientes, n (%)
Diagnóstico final por patología, n(%)	
Adenocarcinoma	3 (4.0)
Carcinoma	5 (6.7)
Muestra acelular	1 (1.3)
Melanoma	3 (4.0)
Indeterminado	3 (4.0)
Patología benigna	35 (46.6)
Positivo malignidad	17 (22.7)
Carcinoma de células no pequeñas	2 (2.7)
Papilar tiroides	2 (2.7)
Mesotelioma	1 (1.3)
Carcinoma escamocelular	3(4.0)

Tabla 5.

Factores sonográficos predictores de malignidad

Característica del nódulo	Maligno n=36	Benigno n=38	Valor p	Odds Ratio Bivariado (95% CI)	Valor p	Odds Ratio Ajustado (95% CI)
Tamaño del nódulo mayor 1 cm	18.3 (10.0)	16.4(9.8)	0.17	1.02 (0.97-1.06)	0,41	1.23 (0.89-1.68)
Márgenes						
Bien definidos	3 (37.5)	5 (62.5)	0.64	Ref.		
Pobre definidos	3 (50.0)	3 (50.0)		0.6 (0.04 - 8.12)	0.64	0.01 (0.00-9.49)
Ecogenicidad						
Homogéneo	9 (52.9)	8 (47.0)	0.87	Ref.		
Heterogéneo	7 (50.0)	7 (50.0)		0.89(0.17-4.55)	0.87	
Calcificación						
Ausente	1 (33.3)	2 (66.7)	0.65	Ref.		
Presente	2 (50.0)	2 (50.0)		2.0(0.05-176.2)	0.66	
Estructura hilar central						
Presente	7 (63.6)	4 (36.4)	0.19	-		
Ausente	0 (0.0)	2 (100.0)				-
Signos de necrosis o coagulación						
Ausente	1 (33.3)	2 (66.7)	0.62	Ref.		
Presente	2 (50.0)	2 (50.0)		2.0 (0.05 - 176.16)		-
Conglomeración de nodos linfáticos						
Ausente	2 (50.0)	2 (50.0)	0.66	Ref.		Ref.
Presente	6(46.2)	7 (53.8)		0.86 (0.48 - 15.47)	0.89	2.49 (0.07- 79.75)

Discusión

El EBUS es capaz de detectar y realizar diagnóstico incluso con ganglios linfáticos pequeños que no son tan visibles en tomografía, vistos en el eje corto desde 3 mm.^{12,13} En este trabajo, evaluamos las características sonográficas como predictores de malignidad. Un estudio evaluó las características de los ganglios linfáticos dadas por su simetría, definición de los márgenes, ecogenicidad, eje corto mayor 1 cm, presencia de estructura hilar central y flujo sanguíneo elevado, y encontró valor predictivo positivo mejor para la heterogeneidad (73%), con un valor predictivo negativo de más del 80%.⁸ En el estudio de Ayub et al.¹⁴ identificaron las características sonográficas de las adenopatías mediastínicas para predecir patología maligna versus benigna. Este estudio fue realizado de forma retrospectiva y su principal indicación era la presencia de linfadenopatía sin diagnóstico y estadificación mediastínica en paciente con malignidad. En este estudio, examinaron 312 estaciones de ganglios linfáticos, la presencia de estructura hilar central (15,6% versus 4%, P0.03) y la presencia de conglomerado nodal (27,5% versus 8%, p <0,01) siendo significativamente mayores en los ganglios benignos. Es decir, este análisis nos muestra que los márgenes del ganglio bien definido, la presencia de estructura hilar central y los conglomerados ganglionares son factores predictivos independientes para adenopatías mediastínicas benignas. La EBUS también es efectiva diferenciando patología benigna e infecciosa, en especial tuberculosis y sarcoidosis.^{15,16}

En este estudio, muchas de las características a evaluar no se encontraron reportadas en el informe del procedimiento (por dificultades técnicas, muestras inadecuadas y/o experiencia del personal en entrenamiento) lo que limitó su adecuada descripción. Sin embargo, se encontró que, entre los datos evaluados, el tamaño del ganglio > 1 cm, los márgenes pobremente definidos, una ecogenicidad heterogénea, la estructura hilar central ausente, los signos de necrosis o coagulación presentes y el conglomerado ganglionar presentaban asociación con patología maligna.

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 62 años, con una distribución homogé-

nea entre hombres y mujeres. Estos datos son similares a los reportados por el estudio de Murthi, M. et al.¹⁷ Adicionalmente, en nuestro estudio, el 25,3% de los pacientes fueron asintomáticos en el momento de la realización del procedimiento.

Al comparar estos resultados con los reportados por Murthi M. et al.,¹⁷ siendo uno de los estudios con mayor muestra en pacientes con cáncer, encontraron en 470 pacientes con cáncer, adenocarcinoma de pulmón en un 50%, entre otros tipos de cáncer. En este estudio, realizaron inmunohistoquímica que permitió diferenciar las muestras reportadas como positivas para malignidad e identificar cuál cáncer era atribuible a la malignidad. Sin embargo, se logró la estadificación de cáncer de pulmón y la identificación de otros tipos de cáncer como melanoma. Infortunadamente, en 1 (1,3%) procedimiento la muestra fue acelular y en 3 (4,0%) fue indeterminada. Si revisamos el diagnóstico previo al procedimiento de enfermedad maligna, fue cáncer de mama en un 17,3% seguido de cáncer de pulmón en un 13,3%.

Limitaciones y fortalezas

La recopilación de datos de forma retrospectiva suele conllevar el riesgo de perder información no registrada en la historia clínica y esto impactó de manera significativa en la adecuada caracterización de las características ecográficas. Sin embargo, este es uno de los primeros estudios de este tipo a nivel local, en el que se caracterizó el alcance diagnóstico del EBUS entre los diferentes tipos de neoplasia y abre la puerta para futuras investigaciones. Adicionalmente, la descripción de estaciones ganglionares con mayor probabilidad de hallazgos histológicos puede brindar una guía para la mejora de los protocolos de estudios ultrasonográficos.

Conclusiones

La ultrasonografía endobronquial tiene varias características sonográficas en la evaluación de ganglios mediastinales que podrían asociarse a una mayor probabilidad de patología neoplásica maligna y benigna. Es vital resaltar las estaciones ganglionares más positivas tanto para patología maligna como benigna para enfatizar en la adecuada evaluación del área y la correcta toma de biopsias.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: LVZB: concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. ASR: revisión de literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. LMM: concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. AMC: concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. EAS: concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

1. García Olivé I, Monsó E, Andreo F et al. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification. *Ultrasound Med Biol* 2009;35(8):1271–7. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.007
2. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Diagnosis of mediastinal adenopathy — real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008;3(6):577–82. Doi: 10.1097/JTO.0b013e3181753b5e
3. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and ct for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130(3):710–8. Doi: 10.1378/chest.130.3.710

4. Vanderlaan PA, Wang HH, Majid A, Folch E. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (ebus-tbna): an overview and update for the cytopathologist. *Cancer Cytopathol* 2014;56:1–76. Doi: 10.1002/cncy.21431
5. Rintoul RC, Glover MJ, Jackson C et al. Cost effectiveness of endosonography versus surgical staging in potentially resectable lung cancer: a health economics analysis of the aster trial from a european perspective. *Thorax* 2013;;2008–10. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204374
6. Garcia-Olivé I, Valverde Forcada EX, Andreo García F et al. La ultrasonografía endobronquial lineal como instrumento de diagnóstico inicial en el paciente con ocupación mediastínica. *Arch Bronconeumol* 2009;45(6):266–70. Doi: 10.1016/j.arbres.2008.10.003
7. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer. *Chest* 2010;138(3):641–7. Doi: 10.1378/chest.09-2006
8. Schmid-Bindert G, Jiang H, Kähler G et al. Predicting malignancy in mediastinal lymph nodes by endobronchial ultrasound : a new ultrasound scoring system. *Respirology* 2012;17(8):1190-8. Doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02223.x.
9. Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(6):1009–14. Doi: 10.1097/JTO.0b013e31824cbafa
10. Dhooria S, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Gupta N, Gupta D. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: a study of 165 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(2):662–7. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.028
11. Ozgul MA, Cetinkaya E, Kirkil G et al. Lymph node characteristics of sarcoidosis with endobronchial ultrasound. *Endosc Ultrasound* 2014;3(4):232–7.
12. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and ct for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130(3):710–8. Doi: 10.1378/chest.130.3.710
13. Vincent BD, El-bayoumi E, Hoffman B et al. Real time endobroquial ultrasound guided transbronchial lymph node aspiration. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):224-30. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.023.
14. Ayub Il, Mohan A, Madan K et al. Identification of specific EBUS sonographic characteristics for predicting benign mediastinal lymph nodes. *Clin Respir J* 2018;12(2):681-690. Doi: 10.1111/crj.12579.
15. Fielding D, Kurimoto N. Endobronchial Ultrasound - Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 2018;39(1):111-123. Doi: 10.1016/j.ccm.2017.11.012.
16. Khalid U, Akram MJ, Butt FM, Bilal M, Khan F. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes- five years of experience at a cancer setting hospital in pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2020;32(3):310-317.
17. Murthi M, Donna E, Arias S et al. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (ebus-tbna) in real life. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:118. Doi: 10.3389/fmed.2020.00118.

RECIBIDO:
9 septiembre 2023
APROBADO:
2 febrero 2024

Estandarización de requerimientos mínimos para la formación de centro de detección temprana de cáncer de pulmón en América Latina

Standardization of Minimum Requirements for the Formation of an Early Detection Center for Lung Cancer in Latin America

Sebastián Blas Lamot
<https://orcid.org/0009-0009-8677-3250>
Lucía Viola
<https://orcid.org/0000-0002-1647-2884>
Sebastián Atilio Rossini
<https://orcid.org/0009-0001-1722-1999>
Marisol Arroyo Hernández
<https://orcid.org/0000-0003-0115-811X>
Stella Isabel Martínez Jaramillo
<https://orcid.org/0000-0002-4376-7119>
Juan Antonio Botero
<https://orcid.org/0009-0002-7871-0769>
Francisco Faicán
<https://orcid.org/0000-0001-5339-7599>
Oscar Arrieta
<https://orcid.org/0000-0002-1164-3779>
Luis Corrales
<https://orcid.org/0000-0001-9732-5693>
Claudio Martín
<https://orcid.org/0000-0003-4135-7332>
Andrés Felipe Cardona
<https://orcid.org/0000-0003-3525-4126>
Karla Rodríguez Sánchez
<https://orcid.org/0009-0000-8366-0538>
Sergio Benítez
<https://orcid.org/0000-0003-3924-083x>

Sebastián Blas Lamot¹, Lucía Viola^{2,3}, Sebastián Atilio Rossini⁴, Marisol Arroyo Hernández⁵, Stella Isabel Martínez Jaramillo^{3,6}, Juan Antonio Botero⁷, Francisco Faicán⁸, Oscar Arrieta⁵, Luis Corrales⁹, Claudio Martín^{10,11}, Andrés Felipe Cardona³, Karla Rodríguez Sánchez¹², Sergio Benítez¹³

1. Hospital regional Castro Rendón, Clínica Oncohematológica Conciencia, Neuquén, Argentina
2. Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia
3. Centro de Tratamiento e Investigación en Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia
4. Instituto Radiológico, Mar del Plata, Argentina
5. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México
6. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia
7. Hospital San Juan de Dios (Caja costarricense de seguro social), Hospital Internacional La Católica, Hospital Metropolitano Lindora, San José, Costa Rica
8. Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador
9. Centro de Investigación y Manejo del Cáncer (CIMCA), San José, Costa Rica.
10. Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina
11. Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Buenos Aires, Argentina
12. AstraZeneca, Área de Oncología Terapéutica, Ciudad de México, México
13. Hospital Bariloche, Centro de Medicina Respiratoria (CEMER), Bariloche, Rio Negro, Argentina

AUTOR CORRESPONSAL:

Sebastián Blas Lamot, blaslamot@gmail.com

Resumen

Introducción: El cáncer de pulmón (CP) es una enfermedad con gran impacto a nivel mundial en el número de muertes y en costos en salud. La alta incidencia y mortalidad de esta enfermedad asociada al diagnóstico tardío, y la mejoría del pronóstico ante una detección temprana, determinan que sea una patología pasible de beneficiarse mediante detección temprana.

La tomografía de baja dosis de radiación (TCBD) demostró ser un método que se puede realizar periódicamente a un grupo de personas con alto riesgo de desarrollar CP y así reducir la mortalidad por esta enfermedad. Sin embargo, este beneficio es tal cuando se encuentra desarrollado bajo un programa organizado y con participación multidisciplinaria especializada en cáncer de pulmón.

Métodos: Se plantea determinar lineamientos básicos para el desarrollo de la detección temprana de cáncer de pulmón en América Latina para que pueda ser realizada en

forma uniforme, con el menor riesgo y el máximo beneficio esperado. Se analizaron las principales publicaciones referidas a este tema, contemplando la diversidad de atención y acceso de América Latina.

Resultado: Se desarrollan requerimientos mínimos para la implementación de un programa.

Discusión: El número de programas en la región es escaso y depende más de esfuerzos individuales que de políticas generales de salud. Consideramos que estos lineamientos pueden servir de apoyo para el desarrollo de más programas en la región y de forma más homogénea.

Palabras clave: detección temprana, cáncer de pulmón, cribado.

Abstract

Introduction: Lung cancer (LC) is a disease with a great impact worldwide in the number of deaths and health costs. The high incidence and mortality of this disease associated with late diagnosis and the improved prognosis with early detection determine that it is a pathology that can benefit from early detection.

Low radiation dose tomography (LDCT) demonstrated a method that can be performed periodically to a group of people at high risk of developing CP and thus reduce mortality from this disease. However, this benefit is such when it is developed under an organized program with multidisciplinary participation specialized in lung cancer.

Methods: It is proposed to determine basic guidelines for the development of early detection of lung cancer in Latin America so that it can be carried out uniformly, with the lowest risk and the maximum expected benefit. The main publications referring to this topic were analyzed, considering the diversity of care and access in Latin America.

Result: Minimum requirements are developed for the implementation of a program.

Discussion: The number of programs in the region is small and depends more on individual efforts than on general health policies. We consider that these guidelines can serve as support for the development of more programs in the region and in a more homogeneous way.

Keywords: early detection, lung cancer, screening.

Fundamento

El cáncer de pulmón (CP) es una enfermedad con gran impacto a nivel mundial en el número de muertes y en costos en salud. Si bien ocupa el segundo lugar en frecuencia en ambos sexos, es el primero en mortalidad.¹ En el año 2020 hubo 2.206.771 nuevos casos de CP y 1.796.144 casos de muerte reportados en todo el mundo.² El tabaquismo es el principal factor de riesgo relacionado con el cáncer de pulmón,³ aunque no es el único. Existen otros factores asociados como la exposición pasiva a humo de cigarrillo, y carcinógenos ambientales como el cromo, el cadmio, el arsénico, la radioactividad y la exposición prolongada a la combustión de materiales orgánicos o productos derivados del carbón.⁴ Políticas públicas antitabaco, antipolución ambiental y de protección laboral sin lugar a dudas son medidas de prevención primaria que combaten directamente esta patología.

Según la publicación del *National Cancer Institute* 2022, al momento del diagnóstico de CP, el 55% de los pacientes presentan metástasis a distancia y el 22% adenopatías regionales, lo que representa un 77% de diagnósticos de CP en estadios avanzados. La supervivencia a 5 años de los pacientes con CP con compromiso linfático regional es solo del 33% y con metástasis a distancia del 7%, lo que representa un mal pronóstico de la enfermedad en estos estadios. Solo el 19% de los pacientes con CP se diagnostican con una enfermedad localizada. La supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón localizado depende de múltiples factores, pero dentro de

los más importantes están la estirpe celular y el tamaño del sector invasivo del tumor. Mientras más pequeño sea el cáncer de pulmón al momento del diagnóstico y tratamiento, mayor supervivencia para el paciente.⁵

En resumen, la alta incidencia y mortalidad de esta enfermedad asociada al diagnóstico tardío, con un período presintomático largo y una mejoría del pronóstico ante una detección temprana, determinan que sea una patología pasible de beneficiarse mediante algún método de detección y manejo temprano.

Hasta el momento, la tomografía de baja dosis de radiación (TCBD) demostró ser el único método no invasivo para la detección temprana CP pudiéndose realizar periódicamente a un grupo de personas que cumplan los criterios de alto riesgo de desarrollar CP y así reducir la mortalidad por esta enfermedad. El *National Lung Screening Trial* (NLST) demostró que la detección con TC de dosis baja (TCBD) de fumadores de alto riesgo reduce la mortalidad específica por cáncer de pulmón en un 20%.⁶ Posteriormente, el estudio NELSON mostró una reducción del 24% en la mortalidad específica por cáncer de pulmón en hombres y una del 33% en mujeres con detección de TCBD después de 10 años de seguimiento.⁷ Por último, el estudio MILD también demostró una reducción del 39% en la mortalidad específica por cáncer de pulmón durante 10 años con la detección mediante TCBD.⁸

Sin embargo, este beneficio es posible cuando se encuentra desarrollado bajo un programa organizado y se vincula a un trabajo multidisciplinario e integrado que incluye entre otros factores a la TCBD.⁶⁻⁸

La detección temprana con TCBD no está exenta de riesgos. Al menos un 27% de los resultados serán positivos en las tomografías, definiendo positivo a un nódulo pulmonar con riesgo de malignidad. De estos resultados positivos, solo el 3,6% tendrán diagnóstico de cáncer de acuerdo al *National Lung Screening Trial* (NLST). En otros estudios, se observaron valores de falsos positivos de alrededor de 1,2 a 8,2% según se tome criterio indeterminado o positivo.⁷ En un 2,7% estos falsos positivos pueden llevar a procedimientos invasivos. El porcentaje de complicaciones con procedimientos invasivos fue de 11,2% para los pacientes con patología oncológica vs 0,7% para los pacientes con lesiones benignas.⁶ Por otro lado, cabe resaltar que la TCBD no detecta todos los tipos de CP de forma temprana y no todos los pacientes detectados tendrán una curación. Sin embargo, el porcentaje de pacientes beneficiados supera el riesgo. Cabe resaltar que la tomografía emite una dosis de radiación por lo que es necesario asegurar que esta sea de baja dosis para evitar daños a futuro por este método.

Si bien en América Latina ya hay grupos trabajando en programas de detección precoz,^{9,10} hasta el momento esta práctica no es generalizada. Por tal motivo, se plantea la necesidad de determinar lineamientos básicos para el desarrollo de la detección temprana de cáncer de pulmón en América Latina para que pueda ser realizada en forma uniforme, con el menor riesgo posible y el máximo beneficio esperado. Entendemos que las realidades locales pueden variar en los diferentes países e inclusive dentro de ellos. Consideramos prudente determinar requerimientos mínimos para el desarrollo del programa y plantear además escenarios de mayor complejidad.

Un programa de detección precoz se refiere a una acción estandarizada aplicable a una población definida de cierta magnitud, por lo que no deberían ser acciones individuales en pacientes al azar. A continuación, se describen los recursos necesarios (tecnológicos y humanos) y una recomendación de la implementación de un programa de detección temprana de cáncer de pulmón (DTCP) (Tabla 1).

Tabla 1.

Puntos a desarrollar para implementar un programa de detección precoz de cáncer de pulmón

Definir el grupo de trabajo
Rol Institucional (Director, Jefe de departamento o autoridad institucional)
Líder del Grupo. Parte fundamental en la articulación de la institución con otras especialidades intervinientes
Especialidades intervinientes dentro del Equipo Multidisciplinario: Neumología, Imágenes, Cirugía, Oncología, Clínica médica, Radioterapeutas, etc
Definir estructura institucional necesaria
Tomografía. Esencial que disponga capacidad para realizar la TCBD y disponibilidad
Nivel de complejidad para estudio de hallazgos positivos: Cirugía, Oncología, Intervencionismo, Evaluación preoperatoria respiratoria. De no contarse en la institución debe tenerse posibilidad de derivación adecuada
Recurso humano. Médico y no médico
Definir reglas de trabajo
Criterios de inclusión y exclusión
Mapa de ruta de la persona
Protocolos: Consentimiento informado. Informe estructurado
Programas asociados. Cesación tabáquica
Contemplar derivación a otras especialidades, no participantes del programa
Educación
Programas de educación a todos los agentes de salud de la institución
Programas de educación a la comunidad
Evaluación
Recolección de datos y evaluación en forma periódica de los resultados. Analizar debilidades y fortalezas para definir acciones futuras

Requerimientos mínimos de recurso tecnológico y humano

[a] Recurso humano

- **Líder clínico:** Médico interesado y entrenado en DTCP con experiencia en implementación de programas, conocimiento en el correcto abordaje de pacientes con nódulo pulmonar, métodos mínimamente invasivos de diagnóstico y estadificación mediante TNM.
- **Equipo multidisciplinario (EMD):** Como ya se ha mencionado anteriormente, la evaluación multidisciplinaria de estos pacientes es fundamental. Los estudios prospectivos que demostraron reducción de la mortalidad mediante DTCP integraron la evaluación de los casos mediante esta técnica.^{6,7} Hay especialidades que son de vital importancia, como ser, neumología, diagnóstico por imágenes, cirugía de tórax, oncología y especialistas en cesación de consumo de tabaco. Su integración conforma las bases de cualquier programa, a la que es deseable se sumen otras especialidades como ser clínica médica, psicología, gerencadores, patólogos, radioterapeutas, endoscopistas, médicos intervencionistas percutáneos, etc. De este modo, consideramos que los programas que decidan ponerse en funcionamiento deben disponer de un panel de discusión multidisciplinaria de casos que integren al menos al servicio de imágenes, cirugía torácica, neumología con orientación en cesación tabáquica y oncología.
- **Agentes de salud no médicos:** Muchas veces la organización y motorización del programa debe estar a cargo de secretarías y/o enfermeras que posibiliten una atención más rápida y eficiente. Es deseable que un programa cuente con este recurso y maximice, de esta forma, la incorporación y adherencia al programa de las personas.

[b] **Recurso material o tecnológico**

- Tomógrafo computado (TC):** Se recomienda la utilización de Tomógrafos Computados Multidetectores (TCMD) con un mínimo de 16 filas de detectores y preferentemente isovolumétricos, aunque esto último no sería un criterio excluyente. La tomografía tiene que ser realizada con el paciente en decúbito supino, en inspiración y con técnicas de adquisición de baja dosis (TCBD) desde el opérculo torácico hasta el abdomen superior incluyendo glándulas suprarrenales. No se tiene que realizar adquisiciones en espiración ni utilizar contraste endovenoso. Las tomografías tienen que ser con protocolos de adquisición de baja dosis (TCBD), nosotros recomendamos una dosis máxima de exposición de menos de 2 mSv en pacientes con un índice de masa corporal ≤ 30 y de menos de 3 mSv en pacientes con un IMC > 30 , no siendo estos parámetros inflexibles. Las variables de adquisición deben ser ajustadas en cada equipo para lograr estudios de calidad con baja exposición a la radiación siguiendo los conceptos de ALARA (As Low As Reasonably Achievable – tan bajo como sea razonablemente posible), no solo por una cuestión sanitaria, sino también técnica y económica.¹¹ Cuando estén disponibles, recomendamos el uso de las diferentes tecnologías para la reducción de dosis como la modulación de dosis o reconstrucción iterativa, aunque no consideramos su ausencia como criterios excluyentes. A continuación, dejamos recomendaciones para la realización de tomografías de baja dosis, pero siempre recalcando que los parámetros tienen que ser adaptados a la tecnología disponible y marca del tomógrafo (Tabla 2).

Tabla 2

Tomografía de baja dosis de radiación. Adquisición, reconstrucción y almacenamiento

Adquisición	IMC < 30	IMC > 30
Exposición de radiación total	< 2mSv	< 3mSv
kVp	100 - 120	120
mAs	< 40	< 60
	En todos los casos	
Filas de detectores TCMD	≥ 16	
Posición paciente	Decúbito supino	
Respiración	Inspiración	
Contraste endovenoso	No	
Colimación (espesor adquisición)	<1.5mm	
Pitch	< 1,5	
Velocidad rotación de gantry	0.5 - 0,8 seg	
Duración de adquisición	< 12 seg	
Modulación de dosis	Recomendado	
Espesor reconstrucción	< 1.5 mm (preferible < 1 mm)	
Intervalo de reconstrucción	50% overlap	
Reconstrucción iterativa	Recomendado	
Almacenamiento imágenes	Volumen imágenes DICOM	

La realización de tomografías de ultra baja dosis con dosis de exposición menores a 0,5 mSv se realizan en varios centros y son tema de debate hoy en día; tienen las ventajas de una menor exposición a la radiación y como desventaja una leve disminución en la sensibilidad para la detección de nódulos pulmonares de pequeño tamaño, pero claras dificultades al momento de caracterizar dichos nódulos pulmonares.¹²

- Equipos de determinación de función pulmonar:** Las personas integradas a un DTCP comparten mecanismos reconocidos de patología pulmonar no oncológica (humo de cigarrillo, polutantes ambientales). Se sugiere el uso de la espirometría pre y post broncodilatador como prueba mínima para la detección de enfermedades respiratorias asociadas. De acuerdo a la disponibilidad del centro, se pueden realizar otras pruebas de función pulmonar como la

medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y volúmenes pulmonares según corresponda.

Implementación de un programa

El paso principal antes de la implementación de un programa está determinado en lograr un aval institucional ya sea de una institución o de un sistema de salud. De esta forma posiblemente se logrará una mayor aceptación y un universo de población más amplio. A continuación, se exponen 10 puntos que consideramos claves a la hora de determinar la implementación de un programa de detección temprana de cáncer de pulmón.

1. Protocolo de ruta de persona que ingresa al programa

Es importante que el equipo de salud tenga en claro **cómo ingresa** la persona al programa y cuáles son los **pasos y los tiempos a seguir**. Para esto tener un mapa de ruta puede ser una buena estrategia y es prioritario que cada servicio, conociendo las realidades de su institución, determine cómo serán estos pasos. A continuación, se muestra un ejemplo de mapa de ruta (Figura 1).

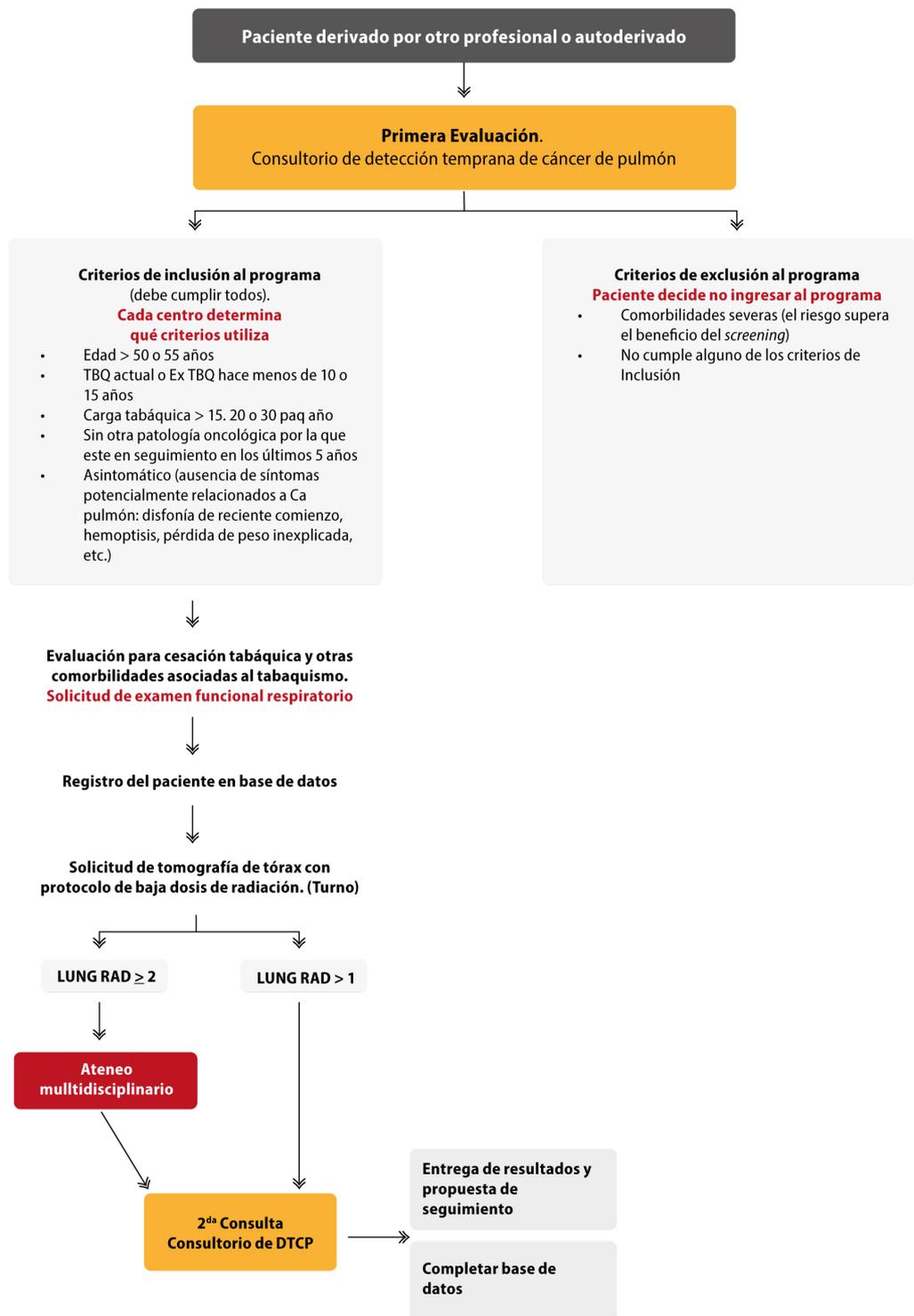


Figura 1.

Organización interna del camino del paciente que ingresa a realizar DTCP (detección temprana de cáncer de pulmón)

La persona que va a ingresar al programa **debe ser previamente informada** acerca de los **beneficios** que se desean buscar, pero además debe tener la información de posibles **riesgos**. Esto debe ser transmitido en forma clara y precisa por el profesional actuante basado en publicaciones científicas y ajustado a las realidades locales, y permitir así al sujeto optar de acuerdo a la mejor evidencia disponible.

2. Criterios de inclusión y exclusión del paciente de alto riesgo

Los **criterios de inclusión y exclusión** pueden variar en los diferentes centros, pero siempre debe estar en claro qué criterios se adoptarán y **se debe mencionar la bibliografía que los sustenta**. Está demostrado que los programas son beneficiosos únicamente en un cierto grupo de personas. Toda desviación del protocolo debe ser documentada y justificada.

— Los factores a considerar en los **criterios de inclusión** son los siguientes:

- **Edad.** Se considera óptimo el inicio del programa en personas mayores a 50 años. También puede elegirse como criterio edad mayor a 55 años (esto determina una mayor especificidad del programa y menor sensibilidad). No existe una clara recomendación acerca de cuál debería ser la edad en la que no tendría indicación de iniciar o continuar con el programa, pero las diversas publicaciones determinan entre 75 y 80 años. Esto debe ser individualizado en cada caso. La edad cronológica del paciente es solo uno de los aspectos, pero existen también otras variables que determinan la edad biológica. El estado funcional de pacientes que superan esta edad así como sus comorbilidades y pronóstico de vida deberán ser considerados al incluir pacientes que superen este límite de edad.
- **Carga tabáquica.** Algunos programas toman como límite de carga tabáquica elevada > 15 paq/año (IPA), otros > 20 paq/año y otros > 30 paq/año. Independientemente del IPA, los estudios han demostrado que un IPA > 15 p/a indica un riesgo de desarrollar CP. Consideramos que no deben ser incluidas en un programa de DTCP aquellas personas que no cumplan con al menos esta carga de tabaco.
- **Tiempo de cesación.** El programa de DTCP muestra beneficios hasta los 10 o 15 años de cesación del tabaquismo. Las indicaciones fuera de esta ventana de tiempo deberán considerarse en forma personalizada y justificada.

Existe un grupo de individuos sin antecedentes de consumo de cigarrillo que presentan riesgo elevado por mecanismos diferentes.¹³ En estos casos, cada centro deberá determinar si los incluye al programa. Se describen a continuación estos grupos:

- **Exposición a biomasa.** Se considera de riesgo la exposición al humo de leña. Hay datos que hablan de mayor riesgo comparado con no tabaquistas sin exposición.¹⁴ No está definido aún cuál es la carga de biomasa que debería establecerse como límite de riesgo.
- **Toxinas ambientales o laborales.** Existen personas que desarrollan neoplasias pulmonares asociadas a la exposición a carcinógenos ambientales como ser amianto, berilio, radón, sílice así como polutantes domiciliarios (cocina con aceites a alta temperatura, polutantes derivados de basurales), entre otros. El asbesto es el mayor componente carcinogénico ocupacional o medio ambiental conocido y es factor de riesgo para cáncer de pulmón y mesotelioma. Se estima que en 5% de los cánceres puede estar relacionado a su exposición.¹⁵ Recomendamos particularmente considerar ingresar a un programa a pacientes con asbestosis y silicosis instalada. En los otros casos deberá evaluarse según situación local ya que no se encuentran medios ampliamente disponibles para evaluar la exposición y el riesgo de cáncer de pulmón derivado de las mismas.
- **Enfisema.** El enfisema ha demostrado ser un factor independiente de aumento del riesgo de CP¹⁶ por lo que debería valorarse, independientemente de la carga tabáquica, y puede ser un determinante a la hora de evaluar el tiempo que se extenderá el screening.

El uso de modelos de predicción de riesgo como PLCOM2012¹⁷ y LLPV2¹⁸ son herramientas útiles si se considera su validación para las poblaciones a evaluar.

Recientemente, el consenso argentino de screening de cáncer de pulmón determina como criterios de riesgo una carga tabáquica de 30 paquetes/año en mayores de 55 años (hasta 74 años) y con un tiempo de cesación menor a 15 años.¹⁹

— Dentro de los **criterios de exclusión**, deberían tenerse en cuenta al menos los siguientes:

- **Negativa de firmar o aceptar el consentimiento.**
- **Trastornos psiquiátricos que no permitan comprender los riesgos y beneficios.**
- **Comorbilidades que limiten la expectativa de vida.** La presencia de comorbilidades que determinen un aumento inaceptable del riesgo de los procedimientos a realizarse con hallazgos positivos en la tomografía, así como una expectativa de vida reducida del candidato deberán ser cuidadosamente evaluados antes de incluirlo en un programa. El enfoque multidisciplinario que incluya al médico de cabecera es de importancia al momento de la toma de esta decisión.

Es importante aclarar que, según los criterios que consideramos como grupos de riesgo, si tomamos grupos con mayor riesgo, la incidencia de cáncer de pulmón será mayor y por tal motivo el número necesario a realizar screening (NNS) será menor para obtener beneficio. Por ejemplo, en el NLST, el NNS fue de 320 personas y en esta población la incidencia de CP fue de aproximadamente 0,9 a 1,1 por año. A la hora de evaluar el impacto económico de un programa en una población, la utilización de grupo de mayor riesgo determinará un costo menor, aunque también está la posibilidad de que queden pacientes en riesgo fuera del programa.

3. Tiempo y frecuencia de detección precoz

Es recomendable que la TCBD se realice hasta que no presente más beneficio o el riesgo sea mayor. Sin embargo, hay que destacar que no existe clara evidencia del tiempo en el cual debe extenderse y debe quedar a criterio de cada centro o programa.

Por otro lado, la frecuencia de realización de la TC de tórax también es variable. Algunos estudios sugieren una TCBD anual⁶ y otros plantean una TCBD con intervalos de tiempo crecientes.⁷ Ambos obtuvieron resultados satisfactorios. En este punto es de particular interés contar con el recurso necesario para asegurar la adherencia de la población al programa. Inclusive sería deseable que cada centro tenga prefijados los métodos que implementará para asegurar la adherencia de la población ya que este punto es particularmente complejo en la gran mayoría de las instituciones que han implementado un programa.

4. Interpretación y reporte

La principal recomendación en la interpretación y realización del informe de TCBD de tórax en paciente de alto riesgo es que sean realizados por especialistas en diagnóstico por imágenes con amplia experiencia en tórax y principalmente en oncología torácica. Debieran estar familiarizados con las diferentes formas de presentación del cáncer pulmonar especialmente del adenocarcinoma, siendo esta estirpe la de mayor frecuencia y diversidad de presentación con sus formas sólidas, subsólidas y quísticas.

El principal objetivo es la detección y caracterización de nódulos pulmonares. Las características tomográficas como el tamaño, forma, contornos y densidad permiten, en la mayoría de los casos, la diferenciación entre lesiones de aspecto benigno, como granulomas, hamartomas, ganglios linfáticos, etc., de aquellas altamente sospechosas de malignidad.²⁰ Esto disminuirá la realización de procedimientos innecesarios y la angustia del paciente, y por otro lado el diagnóstico temprano de cáncer de pulmón.

El manejo de los nódulos indeterminados y aquellos sospechosos de malignidad va a depender de múltiples factores propios del grupo de trabajo y principalmente del paciente. Se tendrán en cuenta las condiciones psico-físicas del paciente, la ubicación del nódulo, la experiencia y

disponibilidad de equipos intervencionistas, la sospecha subjetiva del especialista en diagnóstico por imágenes y, por sobre todo, la opinión y decisión del **equipo multidisciplinario y del paciente**.

Existen varios modelos y/o normalizaciones para la interpretación y manejo de los hallazgos en tomografías realizadas en pacientes que se encuentran bajo un programa de detección temprana de cáncer de pulmón. Uno de los más conocidos y utilizados es el Lung-RADS²¹ (se adjunta anexo), pero remarcamos que tiene que ser utilizado siempre bajo un concepto de trabajo multidisciplinario y amoldado a las disponibilidades de cada centro y condiciones de cada paciente. Remarcamos que las guías de Lung-RADS solo deben ser usadas en pacientes que se encuentren bajo un programa de detección de cáncer pulmonar y no en incidentalomas o pacientes de bajo riesgo.

5. Protocolo de manejo de los hallazgos positivos. Reunión multidisciplinaria periódica para discutir hallazgos y definir conductas

Si bien cada puntaje de LUNG RADS tiene una conducta recomendada, consideramos que esta es únicamente una recomendación, pero que no puede ser establecida como una regla para todos los pacientes. Es indispensable que las decisiones de los **hallazgos positivos** en las tomografías sean discutidas en forma **multidisciplinaria**, para lo cual recomendamos que se genere un espacio de discusión semanal conformado por al menos las especialidades de **neumología, diagnóstico por imágenes, cirugía de tórax y oncología**. También sería deseable si se dispone de especialistas en intervencionismo (ya sea endoscópico y/o percutáneo), patólogos, clínicos, radioterapeutas y otras especialidades afines al diagnóstico y tratamiento de CP.

Existen protocolos desarrollados para el análisis de nódulos pulmonares como el modelo de Brock, Herder y Guías elaboradas como puede ser la de British Thoracic Society BTS²² y Fleischner²³ que podrían tenerse en consideración para ayudar a guiar conductas; sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos protocolos fueron desarrollados para nódulos incidentales y no para cribado.

6. Programa de cesación tabáquica

Uno de los mayores beneficios del programa de detección temprana de cáncer de pulmón es la posibilidad de lograr que el individuo cese el tabaquismo. Se calcula que, aproximadamente, el 14% de los pacientes tabaquistas a quienes se les ofrece cesación logran el objetivo.²⁴ El tabaquismo es la causa de enfermedad y muerte evitable más frecuente, y es el responsable de 1 de cada 5 muertes, además de ser la causa más común de muertes relacionadas con el cáncer (85%) en el mundo. La **prevención primaria es la medida más eficaz en la reducción de mortalidad** y no solo disminuye el riesgo de desarrollar CP sino un gran número de patologías asociadas al tabaquismo; tanto respiratorias (EPOC, EPID relacionadas al tabaquismo) como cerebrovasculares (ACVs, enfermedad ateromatosa, periférica y coronaria) y oncológica referida a otros órganos (laringe, mama, esófago, colon, vejiga, etc.). Los programas para dejar de fumar se basan en el trabajo que brindan tanto tratamiento conductual como apoyo con medicamentos para intervenir de forma efectiva y que obtienen buenas tasas de abandono. Asimismo, todas las personas que fuman deben recibir educación sobre los efectos del tabaquismo en la salud. Deben recibir una variedad de opciones y consejos que les permitan escapar de los efectos nocivos del consumo de tabaco y la adicción a la nicotina.

Es imprescindible un programa de cesación tabáquica dentro del programa de DTCP. Este deberá estar **inserto en el mapa de ruta del paciente** al momento del ingreso al programa de DTCP.

7. Evaluación funcional respiratoria

Recomendamos realizar una espirometría pre y post broncodilatador (BD) a todo sujeto que ingrese al programa. Ya sea por tabaquismo actual o pasado, o con otra exposición tóxica (amian-

to, sílice, biomasa, entre otros). Es fundamental conocer la función pulmonar y tomar conducta con base en los hallazgos. Aproximadamente, del 39 al 50% de los grupos de riesgo tienen alteraciones compatibles con EPOC en la espirometría.²⁵

8. Registro de resultados del centro. Desarrollo de planes de mejoramiento continuo

Está demostrado en la bibliografía el beneficio de los programas de detección temprana con TCBD, sin embargo, es innegable que las condiciones locales pueden determinar cambios en los resultados ya sea porque las poblaciones son diferentes y porque los centros pueden variar en las condiciones de atención. Es deseable que cualquier centro tenga sus **propios datos** respecto a su actividad asistencial, pero esto es aún más relevante a la hora de implementar un programa de detección precoz en el cual se está reclutando personas aparentemente sanas y en riesgo de desarrollar una patología.

Por otro lado, lo que permite conocer los datos propios es la implementación **de conductas para mejorar la atención de las personas y en definitiva disminuir la mortalidad por CP.**

9. Planes de educación destinados al equipo médico, al sujeto y a la población en general

Resulta realmente importante que el **sujeto** sea educado acerca de los beneficios del programa de detección precoz y de la cesación tabáquica, no solo para mejorar la adherencia sino como mecanismo multiplicador al resto de la sociedad. Para esto, como paso previo, es fundamental que todos los **agentes de salud** sean notificados del programa y sean incorporados como reclutadores. Por último, es deseable que la institución desarrolle actividades de difusión destinadas a la **población** en general y que puedan funcionar coordinadas con otros centros para unificar programas.

10. Referencia temprana

La detección, el diagnóstico y el tratamiento oportuno del CP son fundamentales para los desenlaces a largo plazo y el bienestar del paciente. Se ha demostrado que los retrasos en cualquier parte del proceso, desde la evaluación inicial y la derivación hasta el diagnóstico definitivo, tratamiento, seguimiento y la atención del paciente impactan de manera negativa en la supervivencia.²⁶ A los centros que no cuenten con un equipo multidisciplinario o la infraestructura para realizar el diagnóstico ante un hallazgo por TCBD, les recomendamos la referencia oportuna a otro hospital que cumpla con las características. **El objetivo es reducir los tiempos de espera desde el hallazgo hasta el diagnóstico.**

Conclusión

Al igual que en otros tumores, el objetivo de un programa de tamizaje en CP es evaluar a personas que se encuentran “en riesgo” de padecer esta enfermedad cuando aún son asintomáticos con el objetivo de detectarlos en etapa clínica temprana para ofrecer un tratamiento que puede ser potencialmente curativo, prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida. Aunque la TCBD es una intervención que pudiera considerarse costosa, el realizar un diagnóstico temprano disminuye de manera significativa el costo del tratamiento e incrementa la sobrevida y la calidad de vida del paciente con CP.

La detección, el diagnóstico y el tratamiento oportuno del CP son fundamentales para los desenlaces a largo plazo y el bienestar del paciente. Se ha demostrado que los retrasos en cualquier parte del proceso, desde la evaluación inicial y la derivación hasta el diagnóstico definitivo, tratamiento, seguimiento y la atención del paciente impactan de manera negativa en la supervivencia.

Desarrollar un programa de detección oportuna en Latinoamérica implica formular los siguientes cuestionamientos: a quién examinar, cómo identificar a los pacientes con alto ries-

go, cómo realizar la TCBD y comunicar los resultados, cómo manejar hallazgos anormales, cómo asegurar el seguimiento del paciente y cómo incorporar estrategias de cesación de tabaco.

Existe suficiente evidencia en el ámbito mundial que justifica poner en marcha un programa de detección temprana de CP; no obstante, para su desarrollo es necesario adaptarlo a las particularidades de la población con sus limitantes. Es indispensable entender que si estos programas se desarrollan únicamente en el ámbito privado, se podría profundizar la inequidad en salud. Implementar dicho programa en América Latina implica retos en relación con costos de detección y seguimiento, infraestructura, inversión en salud y equipo médico multidisciplinario, además de los riesgos que podría tener el programa para las personas. Sin embargo, la reducción en la mortalidad y la falta de evidencia científica en nuestros países hace justificable su implementación.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: SL: ha recibido pagos por ponencias de AstraZeneca referidos a cáncer de pulmón. LC: como oncólogo médico, participa como speaker para actividades académicas y relacionadas a la industria sobre diferentes temas incluido cáncer de pulmón. Es investigador principal para diferentes estudios clínicos liderados por la industria. Ha participado en diferentes advisory boards organizados por la industria con relación al cáncer de pulmón, pero también para otros tipos de tumores. KRS: es Gerente Médico del área de oncología de cáncer de pulmón en AstraZeneca México y líder de Lung Ambition Alliance a nivel LatAm. MAH: recibe pago por participación como ponente por AstraZeneca, Bristol, Pfizer, Glaxo Smith. LV ha participado en advisory boards de MSD - BMS, es speaker AZ - BMS - Megalabs - Boheringer Ingelheim - MSD, ha recibido becas para viajes de GSK - Sanofi.

Contribuciones de los autores: SBL: escritura, revisión y edición; investigación; metodología; recursos; redacción, borrador original. LV: escritura, revisión y edición; investigación; metodología; recursos; redacción, borrador original. SAR: revisión y edición; investigación; metodología. MAH: revisión y edición; investigación; metodología. SIMJ: revisión y edición; investigación; metodología. JAB: revisión y edición; investigación; metodología. JFF: revisión y edición; investigación; metodología. OA: revisión y edición; investigación; metodología. LC: revisión y edición; investigación; metodología. MC: revisión y edición; investigación; metodología. AC: revisión y edición; investigación; metodología. KRS: revisión y edición; investigación; metodología. SB: escritura, revisión y edición; investigación; metodología; recursos; redacción, borrador original.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-249. Doi: 10.3322/caac.21660
2. Global Cancer Observatory, GLOBOCAN 2020. [Internet]. [Consultado 15 jul 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
3. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1): 31–54. Doi:10.3322/caac.21440.
4. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to secondhand smoke and risk of cancer in never smokers: a metaanalysis of epidemiologic studies. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(9): 1981. Doi: 10.3390/ijerph15091981
5. Goldstraw P, Chanski K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51. Doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009
6. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409. Doi: 10.1056/NEJMoa1102873
7. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial List of authors. *N Engl J Med* 2020; 382:503-513. Doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
8. Pastorino U, Silva M, Sestini S et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the mild trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019. Doi: 10.1093/annonc/mdz169.
9. Sales dos Santos R, Franceschini JP, Caruso Chate R et al. Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations

- With High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg* 2016;101(2):481-6; discussion 487-8. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.013.
10. Hochhegger B, Camargo S, da Silva Teles GB. Challenges of Implementing Lung Cancer Screening in a Developing Country: Results of the Second Brazilian Early Lung Cancer Screening Trial (BRELT2). *JCO Glob Oncol* 2022;8:e2100257. Doi: 10.1200/GO.21.00257.
 11. Kazerooni EA, Austin JHM, Black WC et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging* 2014;29(5):310-6. Doi: 10.1097/RTI.0000000000000097
 12. Kim Y, Kim YK, Lee BE et al. Ultra-Low-Dose CT of the Thorax Using Iterative Reconstruction: Evaluation of Image Quality and Radiation Dose Reduction. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(6):1197-202. Doi: 10.2214/AJR.14.13629.
 13. Yang P. National Lung Cancer Screening Program in Taiwan: The TALENT Study. *J Thorac Oncol* 2021;16(3):S58. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.01.318
 14. Gordon S, Bruce N, Grigg J, et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir Med* 2014;2(10):823-60. Doi: 10.1016/S2213-2600(14)70168-
 15. Barbone F, Barbiero F, Belvedere O et al. Impact of Low-Dose Computed Tomography Screening on Lung Cancer Mortality among Asbestos-Exposed Workers. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1981–1991. Doi: 10.1093/ije/dyy212.
 16. Mascalchi M, Luconi M. Lung Cancer Screening, Emphysema and COPD. *Chest* 2021;159(5):1699-1700. Doi: 10.1016/j.chest.2021.01.040.
 17. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013;368:728-736. Doi: 10.1056/NEJMoa1211776.
 18. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess* 2016;20(40):1-146. Doi: 10.3310/hta20400.
 19. Boyeras I, Roberti J, Seijo M et al. Argentine consensus recommendations for lung cancer screening programmes: a RAND/ UCLA-modified Delphi study. *BMJ Open* 2023;13:e068271. Doi:10.1136/bmjopen-2022-068271
 20. Truong MT, Ko JP, Rossi SE et al. Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. *RadioGraphics* 2014;34:1658–1679. Doi: 10.1148/rg.346130092
 21. American College of Radiology. Lung CT Screening Reporting & Data System (Lung-RADS®). [Internet]. [Consultado 9 ene 2024]. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>
 22. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70:ii1–ii54. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168
 23. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017;284:1. Doi: 10.1148/radiol.2017161659.
 24. Tremblay A, Taghizadeh N, Huang J et al. A Randomized Controlled Study of Integrated Smoking Cessation in a Lung Cancer Screening Program. *J Thorac Oncol* 2019;14(9):1528-1537. Doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.024.
 25. Peterson A. Lung cancer screening in primary care. *JAAPA* 2023;36(1):14-18. Doi: 10.1097/01.JAA.0000902872.28303.ba
 26. Gregor A, Thomson CS, Brewster DH et al. Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population based study. *Thorax* 2001; 56: 212-7. Doi: 10.1136/thorax.56.3.212

RECIBIDO:
8 mayo 2023
APROBADO:
6 febrero 2024

Exceso de mortalidad durante la pandemia de COVID-19 en Ecuador.

Análisis espacio temporal del exceso de mortalidad durante la pandemia de COVID-19 en Ecuador

Excess Mortality during the COVID- 19 Pandemic in Ecuador. Spatiotemporal Analysis of Excess Mortality During the Covid-19 Pandemic in Ecuador

Patricio Reyes P.
<https://orcid.org/0009-0004-2220-5995>
Milton Paredes Chicaiza
<https://orcid.org/0009-0008-4520-3035>

Patricio Reyes P.¹, Milton Paredes Chicaiza²

1. PULMOCOR-Clínica Santiago, Terapia Intensiva; Hospital Gustavo Domínguez Z; Santo Domingo, Ecuador.
2. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Distrito 05D01 Latacunga, Ecuador.

AUTOR CORRESPONSAL:

Patricio Reyes P. incarri@gmail.com

Resumen

Introducción: La pandemia de COVID-19 causó una elevada mortalidad en el mundo y en el Ecuador. Esta investigación se propuso analizar el exceso de mortalidad debido a la pandemia de COVID-19 en Ecuador.

Método: Estudio observacional, longitudinal, cuantitativo y descriptivo. Clasificado como estudio ecológico en el campo de la epidemiología. Este estudio se centra en la medición del exceso de mortalidad durante los años 2020, 2021 y 2022, tomando como período base el promedio de defunciones ocurridas en el intervalo de 2015 a 2019.

Resultados: Ecuador, en el período de enero 2020 a octubre 2022, acumuló un exceso total de muertes de 98.915. En el año 2020, el exceso de mortalidad fue mayor a 46.374, siendo el mes de abril el valor más alto de 15.484. En el año 2021, el exceso de muertes fue de 35.859, siendo abril el mes con mayor exceso de 7.330. Y el año 2022 el exceso de mortalidad fue de 16.682, el mes con mayor exceso fue enero con 4.204.

Conclusión: Se evidenció un subregistro de defunciones, así como variaciones temporales y geográficas en el exceso de mortalidad. La provincia con mayor número de fallecidos y exceso de mortalidad fue Guayas seguida de Pichincha. Los resultados proporcionan un análisis del panorama durante la emergencia sanitaria, destacando la importancia de evaluar la capacidad de respuesta de los sistemas de salud en momentos de crisis y la necesidad imperativa de implementar medidas correctivas para el futuro.

Palabras clave: COVID-19, defunciones, exceso de mortalidad, pandemia

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic caused a significant mortality in the world and in Ecuador. This research aimed to analyze the excess mortality due to the COVID-19 pandemic in Ecuador.

Method: An observational, longitudinal, quantitative and descriptive study, classified as an ecological study in the field of epidemiology. This study focuses on measuring excess mortality during the years 2020, 2021 and 2022, using the average number of deaths that occurred in the period from 2015 to 2019 as the baseline.

Results: From January 2020 to October 2022, Ecuador accumulated a total excess of deaths of 98,915. In 2020, the excess mortality was higher at 46,374, with the highest value occurring in April at 15,484. In 2021, the excess deaths amounted to 35,859, with April having the highest excess of 7,330. In 2022, the excess mortality was 16,682, with January recording the highest excess at 4,204.

Conclusion: Evidence of underreporting of deaths, as well as temporal and geographical variations in excess mortality, was observed. The province with the highest number of deaths and excess mortality was Guayas, followed by Pichincha. The results provide an analysis of the situation during the health emergency, emphasizing the importance of evaluating the healthcare system's capacity to respond during times of crisis and the imperative need to implement corrective measures for the future.

Keywords: COVID-19, deaths, excess mortality, pandemic

Introducción

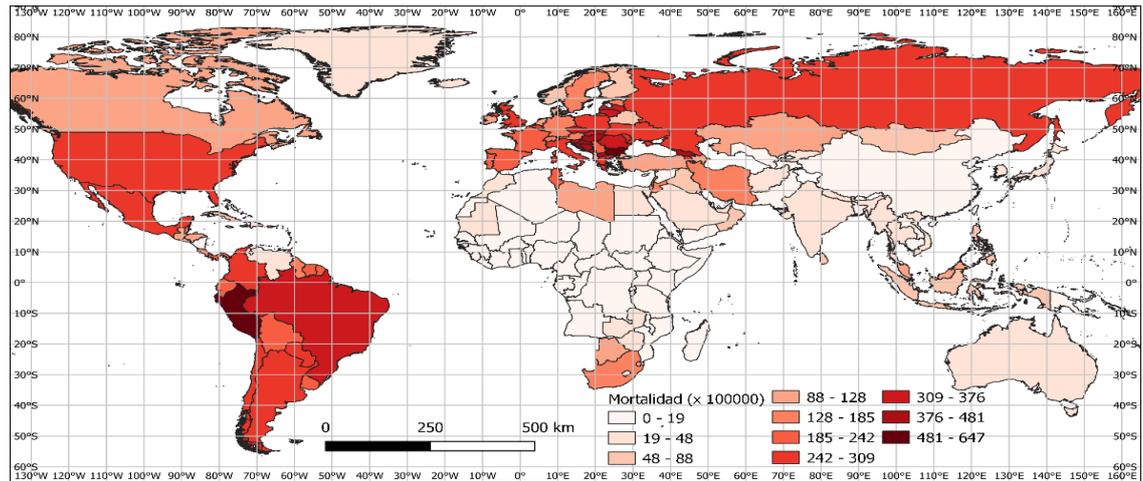
Después de que se detectaron los primeros casos de Coronavirus 2019 (COVID-19) en China en diciembre de 2019, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-COV-2) se extendió rápidamente a 216 países y ocasionó 287 millones de casos confirmados y 5,42 millones de muertes reportadas.¹

El seguimiento del curso de esta pandemia y su impacto fue un desafío para todos los países, debido al rápido desarrollo de herramientas adecuadas de diagnóstico para identificar correctamente la presencia del virus.² Además, las desigualdades a nivel de tecnología impidieron que muchos países identificaran la presencia del virus en las personas sospechosas, sintomáticas o que hubieran tenido contacto con enfermos de COVID-19.³

Esto, sumado a las diferentes normativas aplicadas para certificar la COVID-19 como causa de muerte, ocasionó que los registros fueran incompletos, por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró que la estimación del exceso de mortalidad asociada con la pandemia era una mejor medida para conocer su impacto.⁴

La OMS considera que durante este periodo se produjeron en el mundo 14,9 millones de muertes asociadas al COVID-19, lo cual es tres veces más que lo reportado oficialmente, ya que la inadecuada atención a otras enfermedades podría ser causa indirecta del aumento de la mortalidad por COVID-19.⁶

La región de las Américas fue la más afectada con una cifra que superó los 14 millones de casos y alrededor de 500.000 muertes. Países como Brasil, México y Perú presentaron el mayor número de muertes por COVID-19 con 127.000, 68.000 y 30.000 muertes, respectivamente.¹ Ecuador también evidenció una alta tasa de mortalidad, ubicándose en el rango de 52,7 a 68,6 muertes por cada 100.000 habitantes (figura 1).⁵



COVID-19 (20-jun-2022)

Figura 1.

Mapa de mortalidad a nivel mundial por COVID-19 (2020-2022). Fuente: UTE-CISPEC

Para medir el avance de la pandemia y la efectividad de las estrategias de salud pública se han considerado diferentes indicadores, entre ellos, el número de casos confirmados, número de muertes, tasa de pruebas, porcentaje de casos positivos y exceso de mortalidad.⁷ Los criterios sugeridos para determinar el caso pueden variar, pero generalmente incluyen criterios clínicos basados en los síntomas, criterios de laboratorio basados en detección de laboratorio utilizando muestras clínicas, criterios de vinculación epidemiológica basados en contacto cercano con un caso confirmado o viaje a una zona de alto riesgo, y criterios de registros vitales basados en la muerte asociada a COVID-19.⁸

En Ecuador, se notifica como caso confirmado cuando: a) Caso con prueba de SARS-COV-2 positiva; o b) Un caso con diagnóstico clínico o epidemiológico. Además, la definición de muerte por COVID-19 confirmado se centra en primer lugar en una persona que ha dado positivo por RT-PCR, mientras que la muerte “probable” por COVID-19 se reporta en personas que no se hicieron la prueba por RT-PCR, pero su muerte se asoció a COVID-19 por síntomas o por nexo epidemiológico. Sin embargo, desde el 6 de septiembre de 2020, estas dos definiciones se combinaron en “muerte por COVID-19” y actualmente se informan juntas.⁹

En términos de exceso de mortalidad, la OMS lo define como la “Mortalidad por encima de lo esperado basados en la tasa de mortalidad sin crisis en la población de interés”.¹⁰ Por lo tanto, el exceso de mortalidad muestra un aumento temporal en la tasa de mortalidad de una población determinada, siendo atribuible a fenómenos ambientales, epidemias, pandemias, hambruna o guerra.⁸

El análisis de las variaciones de la mortalidad total a nivel de la población y no solo entre los infectados proporciona información imparcial e independiente.¹² Especialmente, cuando se considera que el exceso de muertes por COVID-19 puede surgir debido al acceso alterado o limitado a los servicios de salud.² Se han publicado diferentes modelos y análisis sobre el exceso de muertes en diferentes países para comprender el impacto de la COVID-19.^{5,11-14}

El objetivo de este estudio es evidenciar el impacto de la pandemia en Ecuador mediante el análisis del exceso de mortalidad durante la pandemia de COVID-19, en el periodo 2020-2022.

Metodología

La investigación se centra en la medición del exceso de mortalidad durante los años 2020, 2021 y primer semestre de 2022, tomando como período base el promedio de defunciones ocurridas en el intervalo de 2015 a 2019. Es un estudio observacional de alcance longitudinal, con enfoque cuantitativo y alcance descriptivo. Además, se clasifica como un estudio ecológico en el campo de la epidemiología ya que se analizan patrones y tendencias de mortalidad a nivel de población en lugar de a nivel individual.¹⁵

Se utilizaron dos fuentes de información secundarias; defunciones en el período comprendido 2015 y 2019 provenientes del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC);¹⁶ y defunciones correspondientes a los años 2020, 2021 y el octubre de 2022 del Registro Civil.¹⁷ Se aplicó el cálculo de exceso de mortalidad. Este enfoque permite llevar a cabo un análisis mensual de la mortalidad en un contexto espacio-temporal durante el período de la pandemia.

El exceso de mortalidad es especialmente útil en situaciones como pandemias, desastres naturales o eventos inusuales, donde se pueden observar cambios significativos en el número de muertes. Este indicador ayuda a comprender el impacto real de tales eventos en la mortalidad de la población y puede ser una herramienta valiosa para evaluar la eficacia de las respuestas gubernamentales y de salud pública.¹⁸

El exceso de mortalidad se calcula comparando el número real de muertes observadas en un cierto período (como un año o una temporada) con el número esperado de muertes en ausencia de la pandemia, basado en datos históricos (años anteriores).

$$\text{Exceso de muerte} = \text{Muertes observadas}_{\text{mes } M \text{ año } i} - \frac{1}{5} \sum_{y=2015}^{2019} \text{Muertes}_{\text{mes } M \text{ año } y}$$

Los datos fueron procesados utilizando hojas de cálculo y herramientas de tablas dinámicas disponibles en Microsoft Excel®. Se realizaron cálculos para obtener la media y la desviación estándar del número de defunciones (2015-2019). No se requirió el cálculo del tamaño de la muestra previamente ya que se tomó como referencia el período de recolección de datos desde 2015 hasta octubre de 2022. Para la elaboración de los mapas, se utilizó el Sistema de Información Geográfica de software libre y de código abierto QGIS versión 3.32.2.

Resultados

Ecuador registró 296.553 fallecidos, con un exceso de mortalidad de 98.915. El primer año de pandemia (2020) acumuló 116.340 fallecidos para un exceso total de 46.374 (Tabla 1). Abril fue el mes con mayor mortalidad de todo el periodo en estudio, con 21.473 muertes y exceso de 15.484, evidenciando un aumento en comparación con el promedio de años anteriores de 5.989. En cambio, febrero fue el mes con menor exceso de muertes con 556 casos.

Para el año 2021, se registraron 105.063 muertes con un exceso de 35.859. El mes con mayor número de fallecidos y exceso fue abril, con 13.319 muertes y 7.330 de exceso de fallecidos, seguidos de marzo con 11.221 muertes y exceso de 4.990 fallecidos. En el 2022, hasta octubre, se registraron 75.150 fallecidos con un exceso de 16.682, siendo enero el mes con el mayor número de muertes con 10.337 y un exceso de 4.204 fallecidos.

El exceso general de enero a agosto se concentró principalmente en las provincias de Santa Elena y Guayaquil. Si consideramos la propagación de la enfermedad mes a mes, se puede observar que primero fueron impactadas las provincias de la costa seguidas de las provincias amazónicas y finalmente la Sierra.

Tabla 1.

Exceso de mortalidad en Ecuador (ene-2020 - oct-2022), con histórico 2015-2019

Año	Mes	Exceso de mortalidad	Muertes	Media (2015-2019)	Desviación estándar
2020	Enero	613	6.746	6.133	495
	Febrero	556	6.120	5.564	318
	Marzo	3.996	10.227	6.231	393
	Abril	15.484	21.473	5.989	287
	Mayo	4.489	10.380	5.891	129
	Junio	3.461	9.152	5.691	144
	Julio	5.167	10.962	5.795	242
	Agosto	4.340	10.173	5.833	290
	Septiembre	2.533	8.117	5.584	372
	Octubre	1.923	7.680	5.757	181
	Noviembre	1.856	7.474	5.618	275
	Diciembre	1.953	7.836	5.883	293
2021	Enero	3.461	9.594	6.133	495
	Febrero	3.412	8.976	5.564	318
	Marzo	4.990	11.221	6.231	393
	Abril	7.330	13.319	5.989	287
	Mayo	5.316	11.207	5.891	129
	Junio	2.603	8.294	5.691	144
	Julio	2.205	7.997	5.795	242
	Agosto	1.281	7.114	5.833	290
	Septiembre	1.088	6.672	5.584	372
	Octubre	875	6.632	5.757	181
	Noviembre	1.048	6.666	5.618	275
	Diciembre	2.253	7.371	5.118	379
2022	Enero	4.204	10.337	6.133	495
	Febrero	2.262	7.826	5.564	318
	Marzo	1.202	7.433	6.231	393
	Abril	876	6.865	5.989	287
	Mayo	1.054	6.945	5.891	129
	Junio	1.350	7.041	5.691	144
	Julio	1.673	7.468	5.795	242
	Agosto	1.720	7.553	5.833	290
	Septiembre	1.210	6.794	5.584	372
	Octubre	1.131	6.888	5.757	181
Total		98.915	296.553		

Fuente: INEC serie histórica defunciones 2015-2019. Registro Civil defunciones 2020-oct. 2022.

La Región Costa, tal y como lo muestra la tabla 2, registró mayores casos de muertes (158.590) así como de exceso de mortalidad (56.157), siendo la provincia Guayas la del mayor número de muertes registradas (90.898) y mayor exceso de mortalidad (32.1446); la segunda provincia con mayor número de casos registrados fue Manabí (26.948), con un exceso de 8.945 muertes. En esta región compuesta por solo 6 provincias, se evidencia que todas tuvieron registrados por encima de los 2.500 casos, siendo la menor Esmeraldas (6.639) y un exceso de 2.184 muertes.

La región Sierra fue la segunda región más afectada del país, con 127.897 casos registrados y un exceso de mortalidad de 36.698; siendo la provincia de Pichincha la de mayor número de casos registrados (51.568) y un exceso de 16.343 muertes. En cambio, el Carchi tuvo un menor número de casos registrados (2.744) y un exceso de mortalidad de 824. En tercer lugar, estuvo la Región Amazónica con 10.653 casos registrados y un exceso de mortalidad de 3.419; y la provincia de Sucumbíos registró el mayor número de casos (3.373) y un exceso de 1.096 fallecidos.

Tabla 2.

Exceso de mortalidad en Ecuador según regiones y provincias, durante el periodo enero 2020 a octubre 2022.

Regiones/Provincias	Total muertes	Exceso de mortalidad	Promedio 2015-2019	Desviación estándar
Total, nacional	275.318	94.851	70.052	3.091
Región Sierra	127.897	36.698	31.155	1.549
Azuay	14.482	3.488	3.542	126
Bolívar	3.074	764	1.012	36
Cañar	4.094	1.080	1.226	57
Carchi	2.744	824	797	34
Cotopaxi	7.064	2.205	1.949	173
Chimborazo	8.929	2.318	2.478	87
Imbabura	7.647	2.191	2.080	100
Loja	8.746	2.213	2.325	102
Pichincha	51.568	16.343	11.243	756
Tungurahua	10.861	2.218	2.715	144
Santo Domingo	8.688	3.054	1.788	97
Región Costa	158.590	56.157	36.097	1.426
El Oro	13.302	5.238	2.986	132
Esmeraldas	6.639	2.184	1.792	93
Guayas	90.898	32.446	19.078	832
Los Ríos	14.514	4.672	3.939	210
Manabí	26.948	8.945	6.910	256
Santa Elena	6.289	2.672	1.392	69
Región Amazónica	10.653	3.419	2.701	185
Morona Santiago	1.798	461	557	46
Napo	1.502	488	401	15
Pastaza	1.195	369	317	39
Zamora Chinchipe	1.130	448	336	33
Sucumbíos	3.373	1.096	632	40
Orellana	1.655	557	458	28
Región Insular	180	50	48	9
Galápagos	180	50	48	9

Para la región Insular (Tabla 2), se registraron 180 casos de muerte por COVID-19 con un exceso de 50 muertes, fue el mes de marzo de 2021 el que alcanzó el máximo de personas fallecidas (12) con un exceso de mortalidad de 10 personas. (Figura 3). Calcular el exceso relativo en cada región y provincia permitió analizar los picos de exceso de mortalidad en cada zona para compararlos en tiempo y espacio. También, mostró la dinámica de la pandemia en el país, cómo afectó cada provincia en particular y cuándo tuvo mayor incidencia (Figura 4). Se realizó la comparación del exceso de mortalidad según el sexo y se obtuvo en cada año una mayor mortalidad para hombres que para mujeres (Tabla 3).

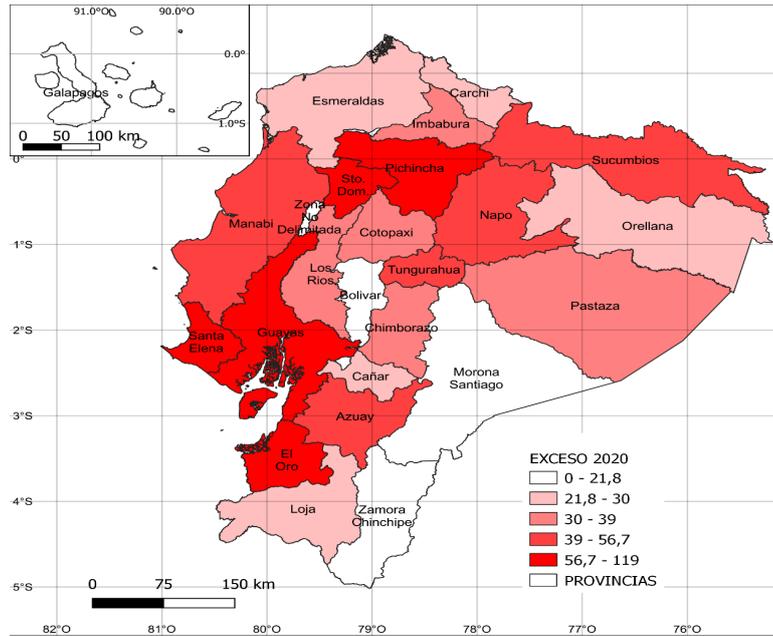
Tabla 3.

Exceso de mortalidad por COVID 19 en Ecuador, según sexo (periodo 2020-2022).

Sexo	2020	2021	2022	Total, n(%)
Hombres, n(%)	27.361 (59)	23.129 (64,5)	9.425 (56,5)	59.915 (60,6)
Mujeres, n(%)	19.013 (41)	12.730 (35,5)	7.257 (43,5)	39.000 (39,4)
Total, n(%)	46.374 (100)	35.859 (100)	16.682 (100)	98.915 (100)

Figura 2.

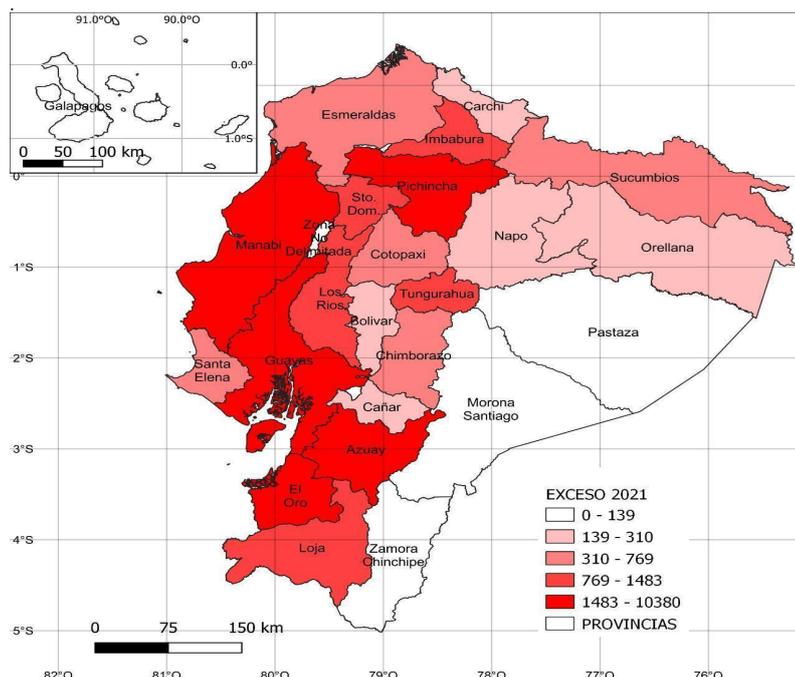
Mapa del exceso de mortalidad para el año 2020.



Fuente: elaborado por CISPEC

Figura 3.

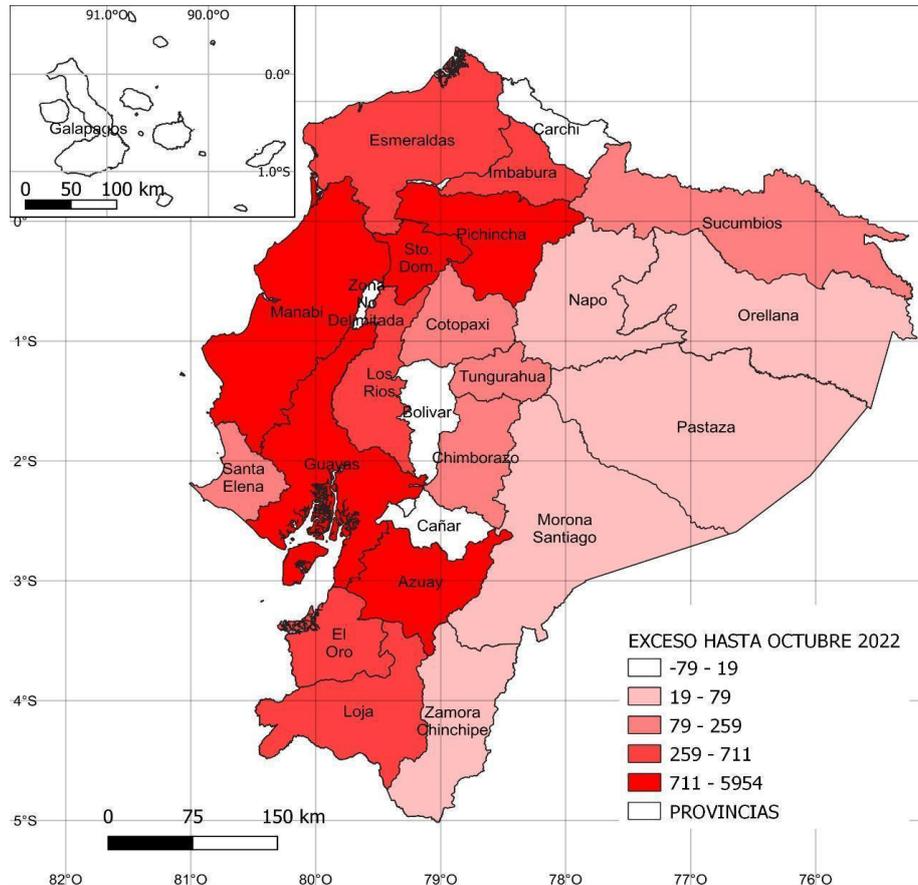
Mapa del exceso de mortalidad para el año 2021



Fuente: elaborado por CISPEC

Figura 4.

Mapa del exceso de mortalidad hasta octubre-2022.



Fuente: elaborado por CISPEC

Discusión

Los resultados muestran que el año 2020 evidenció el mayor número de defunciones y exceso de mortalidad en comparación con los años 2021 y 2022. Esto representa el 46,88% del exceso total en el período de estudio, con disminución de 10.512 de exceso con relación al año 2021 y de 29.689 para el año 2022.

En relación con la tasa de mortalidad en Latinoamérica, Ecuador ocupó el primer lugar seguido de Perú y México.¹⁹ Karlinsky y Kobak señalan la dificultad para comparar el impacto de la pandemia entre países o a lo largo del tiempo debido a las diferencias en la política de notificación y registro. Coinciden en que en los países más afectados como Perú, Ecuador, Bolivia y México, el exceso de mortalidad estaba por encima del 50% de la mortalidad anual o por encima de 400 muertes en exceso por cada 100.000 habitantes, como Bulgaria, Macedonia del Norte y Serbia.²⁰

En Perú, para el año 2020 el nivel de mortalidad estuvo por encima de las 350 mil defunciones, lo que deja un saldo de 177 mil defunciones en exceso; durante la pandemia el número de fallecidos en la semana 40 del año 2020 superó el total esperado anual.¹²

La situación fue similar en Chile donde el número de muertes registradas desde el mes de enero a octubre del año 2020 superó las esperadas para ese año, y la concentración más alta fue de mayo a agosto.¹⁹ En Argentina, considerando como promedio el mismo periodo que la presente investigación (2015-2019), se evidenció un exceso con respecto al 2020 de 7,59%, con un total de 145.774 defunciones en los meses de enero a diciembre de 2020, de las cuales solo 20.650 fueron debidas a COVID-19, que representaron el 14,17%. Esto reportó un exceso de

mortalidad en promedio de 90,02 defunciones por cada 100.000 habitantes, con un mayor incremento de fallecimientos entre los meses de junio y julio del año 2020.²¹

Los autores Lima et al. señalaron a América Latina como el epicentro de la enfermedad. También observaron un exceso de muertes inicialmente en las principales ciudades y áreas que luego se extendió hacia el interior y a las zonas menos urbanizadas de cada país, lo que coincide con esta investigación.¹⁹

Durante las crisis humanitarias, el registro de mortalidad puede alterarse por la falta de unas normativas claras y oportunas, por la carencia de los medios suficientes para el diagnóstico y la identificación de las causas de muerte.²² Esto se traduce en subregistros de mortalidad y por consiguiente en distorsión de los análisis del impacto real de la crisis.

Es necesario tener un método que permita registrar de mejor manera el impacto que la crisis ocasiona en la mortalidad.²³ El exceso de mortalidad es ese método, nos muestra el verdadero impacto de la pandemia por la COVID-19 en nuestro país, nos revela una mortalidad mucho más elevada que la reportada oficialmente, causada directa o indirectamente por el SARS-CoV 2.

La gran mayoría de las muertes fueron ocasionadas por la COVID-19, pero también hubo muertes por otras enfermedades por falta de atención debido al colapso de los servicios de salud, gran cantidad ocurridas en el domicilio, sin asistencia médica y sin diagnóstico, por consiguiente, con un registro erróneo.²³ El estudio realizado por la OMS sobre el exceso de mortalidad mundial por la pandemia refuerza nuestros hallazgos.²⁴

Como limitante del estudio se encontró que no fue posible emplear otras metodologías para evaluar el impacto real de la pandemia, como modelos de Poisson lineales generalizados con términos spline para analizar tendencias en los datos, considerando estacionalidad y utilizando una semana como período de retraso. La OMS utiliza un modelo logarítmico de regresión en el marco Bayesiano de Poisson para predecir la mortalidad en áreas con notificaciones deficientes.²⁵

No obstante, en Ecuador, los datos relacionados con las causas de mortalidad no cuentan con una alta fiabilidad y la estacionalidad no presenta variaciones tan marcadas. Por esta razón, se recurre a un método sencillo para el cálculo del exceso de mortalidad.

Consideramos que este trabajo podría tener sesgo de información porque es posible que no todos los casos de defunción se registraron o notificaron adecuadamente, puede haber un sesgo en los datos que subestime la magnitud real del exceso de mortalidad. Podría haber sesgo de inclusión porque ciertos grupos de personas (por ejemplo, grupos étnicos) están subrepresentados en la muestra. Algunos de estos grupos no registran sus defunciones lo que ocasionaría que no esté representada toda la población.

Conclusiones

El exceso de mortalidad en Ecuador durante la pandemia de COVID-19 muestra un subregistro importante del total de fallecidos durante ese periodo, un tercio adicional a lo esperado. Este exceso muestra el real impacto de esta crisis en el país. Pone en evidencia las deficiencias del sistema de salud para enfrentar catástrofes, evidencia la necesidad de mejorar los registros vitales y deja insumos a ser tomados en cuenta para atender situaciones de crisis en el futuro. Deben realizarse estudios del impacto de la pandemia en diferentes grupos etarios y en personas portadoras de enfermedades crónicas y personas vulnerables.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: PRP: análisis de datos, revisiones bibliográficas, conclusiones, texto final. MPC: recopilación de datos, tablas y gráficos, análisis de los mismos, conclusiones.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Bibliografía

1. WHO. Listings of WHO's response to COVID-19. 2020. [Internet]. [Consultado 22 abr 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
2. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World In Data 2020. [Internet]. [Consultado 28 abr 2023]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/excess-mortality-COVID>
3. Prieto-Silva R, Sarmiento-Hernández CA, Prieto-Silva F. Morbilidad y mortalidad por COVID-19 en Latinoamérica: estudio en tres países - febrero a julio de 2020. *Rev Salud Pública* 2020;22(2):198–204. Doi: 10.15446/rsap.v22n2.89682
4. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R. Origin, structural characteristics, prevention measures, diagnosis, and potential drugs to prevent and COVID-19. *Medwave* 2020;20(8):e8037. Doi: 10.5867/medwave.2020.08.8037.
5. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature* 2023;613:130–137. Doi: 10.1038/s41586-022-05522-2
6. Ministerio de Salud Pública. Situación coronavirus COVID. 2020. [Internet]. [Consultado 25 abr 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-publica-del-ecuador-msp-informa-situacion-coronavirus>
7. Cuéllar L, Torres I, Romero-Severson E et al. Excess deaths reveal unequal impact of COVID-19 in Ecuador. *BMJ Global Health* 2021;6(9):e006446. Doi: 10.1136/bmjgh-2021-006446
8. Nogueira PJ, Nobre MA, Nicola PJ, Furtado C, Vaz Carneiro A. Excess Mortality Estimation During the COVID-19 Pandemic: Preliminary Data from Portugal. *Acta Med Port* 2020;33(6):450-451. Doi: 10.20344/amp.13928
9. Joy M, Hobbs FDR, McGagh D, Akinyemi O, de Lusignan S. Excess mortality from COVID-19 in an English sentinel network population. *Lancet Infect Dis* 2021;21(4):e74. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30632-
10. Silva GAE, Jardim BC, Santos CVBD. Excess mortality in Brazil in times of COVID-19. *Cien Saude Colet* 2020;25(9):3345-3354. Doi: 10.1590/1413-81232020259.23642020
11. Kontis V, Bennett JE, Rashid T et al. Magnitude, demographics, and dynamics of the effect of the first wave of the COVID-19 pandemic on all-cause mortality in 21 industrialized countries. *Nature Medicine* 2020;26:119-128. Doi: 10.1038/s41591-020-1112-0
12. Paz JA. Impacto de la pandemia de COVID-19 en América Latina y el Caribe: La mortalidad en Perú, con especial referencia al exceso de mortalidad. En: Paz JA. Desafíos para el avance de la Agenda 2030 en América Latina y el Caribe en el marco de la COVID-19. Fondo de Población de las Naciones Unidas y la Asociación Latinoamericana de Población 2021; pp. 60-80.
13. Sedén S. Impacto de la pandemia de la COVID-19 sobre el manejo y control de las enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev Med Hered* 2021; 32: 3. Doi: 10.20453/rmh.v32i3.4056
14. Giattino C, Ritchie H, Roser M, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19) 2022. [Internet]. [Consultado 1 may 2023]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/excess-mortality-COVID#what-is-excess-mortality>
15. Ortega E, Ochoa C. Estudios ecológicos en Epidemiología. *Rev Evidencias en Pediatría* 2015; 11(4).
16. Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC). 2021 *ecuadorencifras.gob.ec*. [Internet]. [Consultado 1 may 2023]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec>
17. Registro Civil Ecuador. [Internet]. [Consultado 1 may 2023]. Disponible en: <https://www.registrocivil.gob.ec/>
18. Michelozzi P, de' Donato F, Scortichini M et al. Temporal dynamics in total excess mortality and COVID-19 deaths in Italian cities. *BMC Public Health* 2020;20(1):1325. Doi: 10.1186/s12889-020-09335-8
19. Lima EEC, Vilela EA, Peralta A et al. Investigating regional excess mortality during 2020 COVID-19 pandemic in selected Latin American countries. *Genus* 2021;77(30). Doi: 10.1186/s41118-021-00139-1
20. Karlinsky A, Kobak D. Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic with the World Mortality Dataset. *eLife* 2021; 10:e69336. Doi: 10.7554/eLife.69336
21. Pesci S, Marin L, Wright R. Exceso de mortalidad por la pandemia de COVID-19 durante 2020 en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2021;13 Supl COVID-19:e31.
22. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT et al. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-July 2020. *JAMA* 2020;324(15):1562–1564. Doi: 10.1001/jama.2020.1954501/jama.2020.19545
23. Rearte A, Moisés M, Rueda D. Exceso de mortalidad por todas las causas en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Pública* 2023;13(Supl. 1):18.
24. Pan American Health Organization (PAHO). Salud en las Américas. Panorama de la Región de las Américas en el contexto de la pandemia de COVID-19. [Internet]. [Consultado 1 may 2023]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56471/OPASEIHHA220024_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y
25. Organización Panamericana de la Salud (OPS). El exceso de mortalidad asociada a la pandemia de la COVID-19 fue de 14,9 millones de muertes en 2020 y 2021. 2022. [Internet]. [Consultado 1 may 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/5-5-2022-exceso-mortalidad-asociada-pandemia-COVID-19-fue-149-millones-muertes-2020-2021>

Anexos

Figura 5.

Distribución del exceso de mortalidad en Ecuador 2020

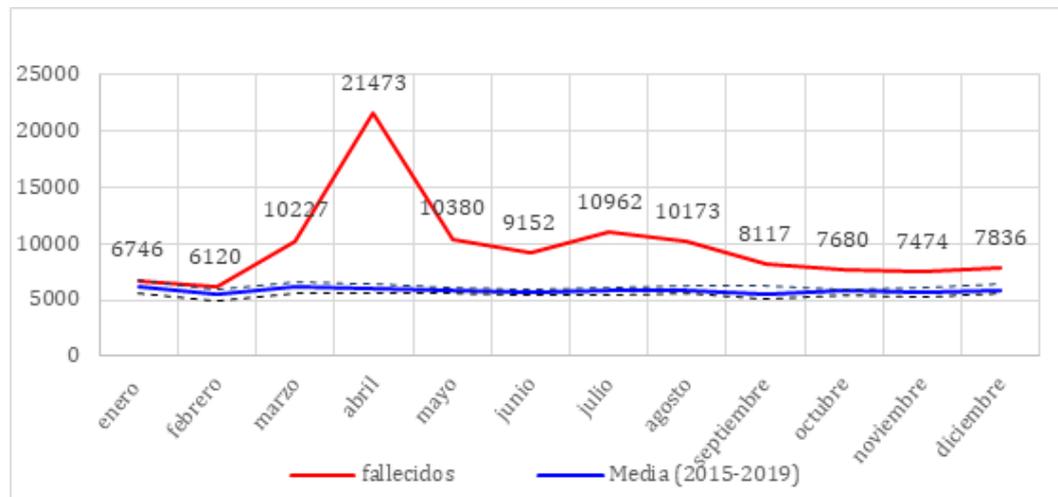


Figura 6.

Distribución del exceso de mortalidad en Ecuador 2021

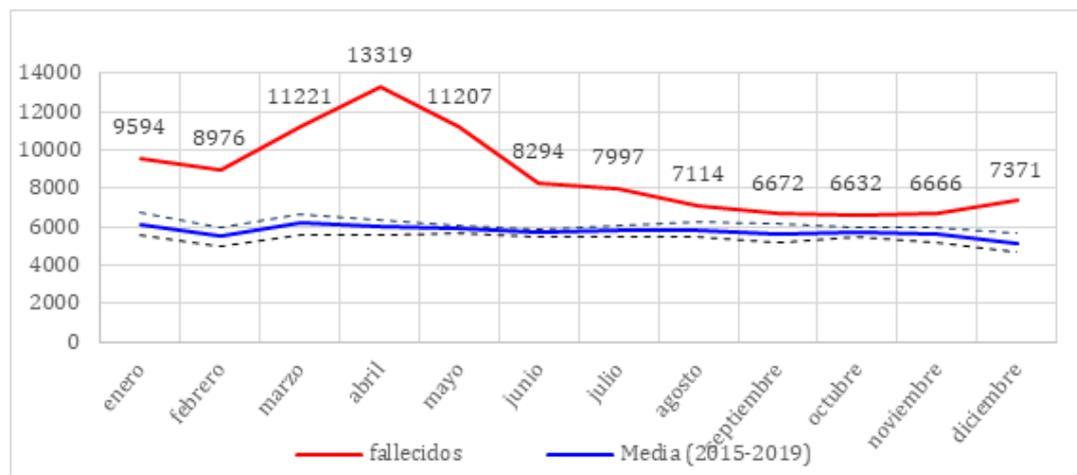


Figura 7.

Distribución del exceso de mortalidad en Ecuador 2022

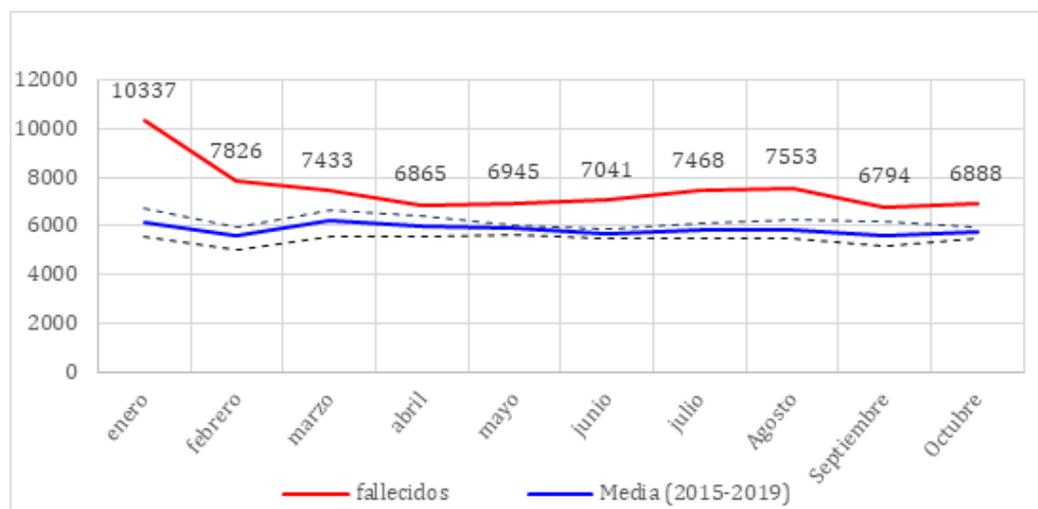


Figura 8.
Distribución del exceso de mortalidad en Ecuador, por provincias

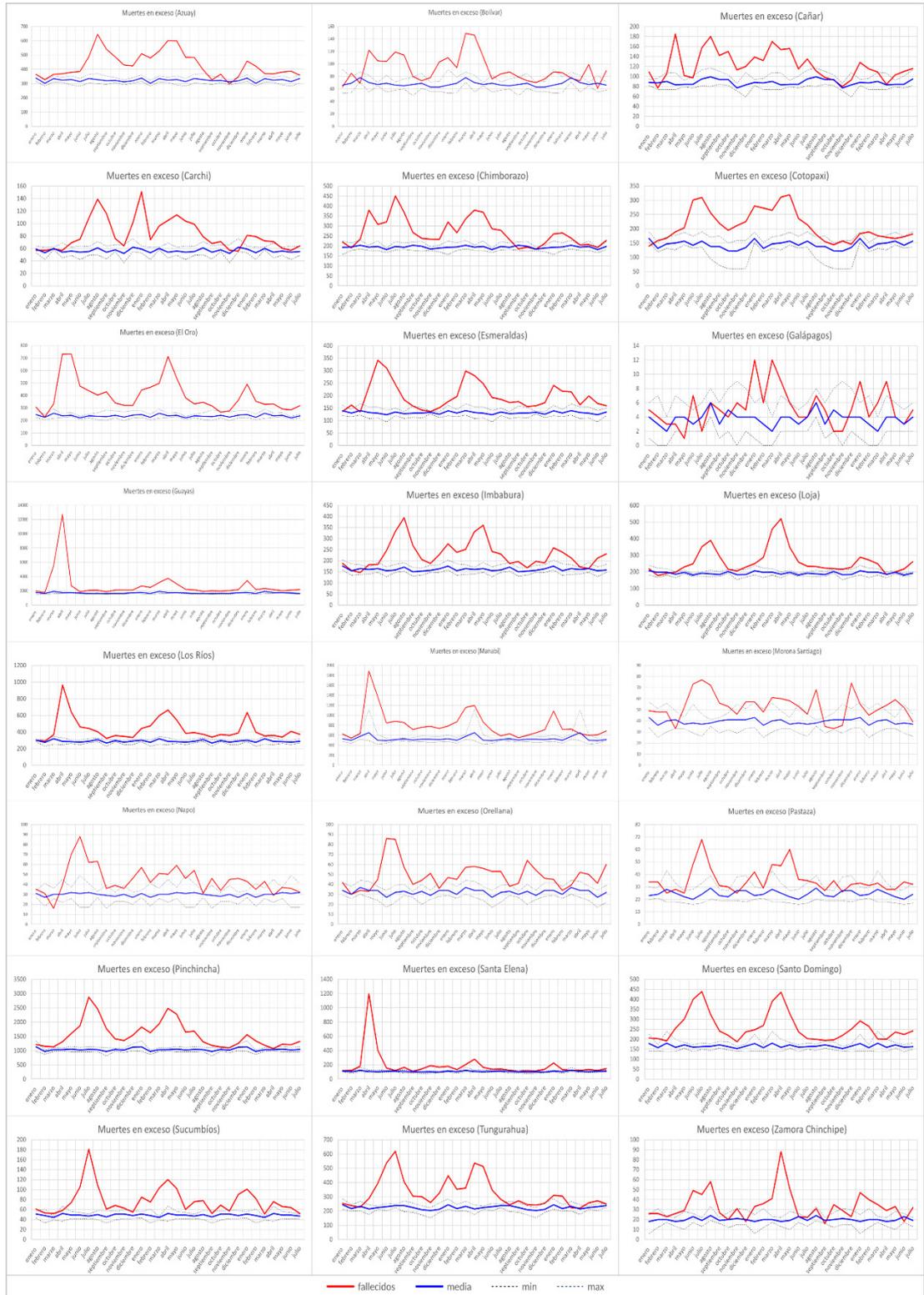


Figura 9.
Distribución del exceso de mortalidad en Ecuador, por regiones

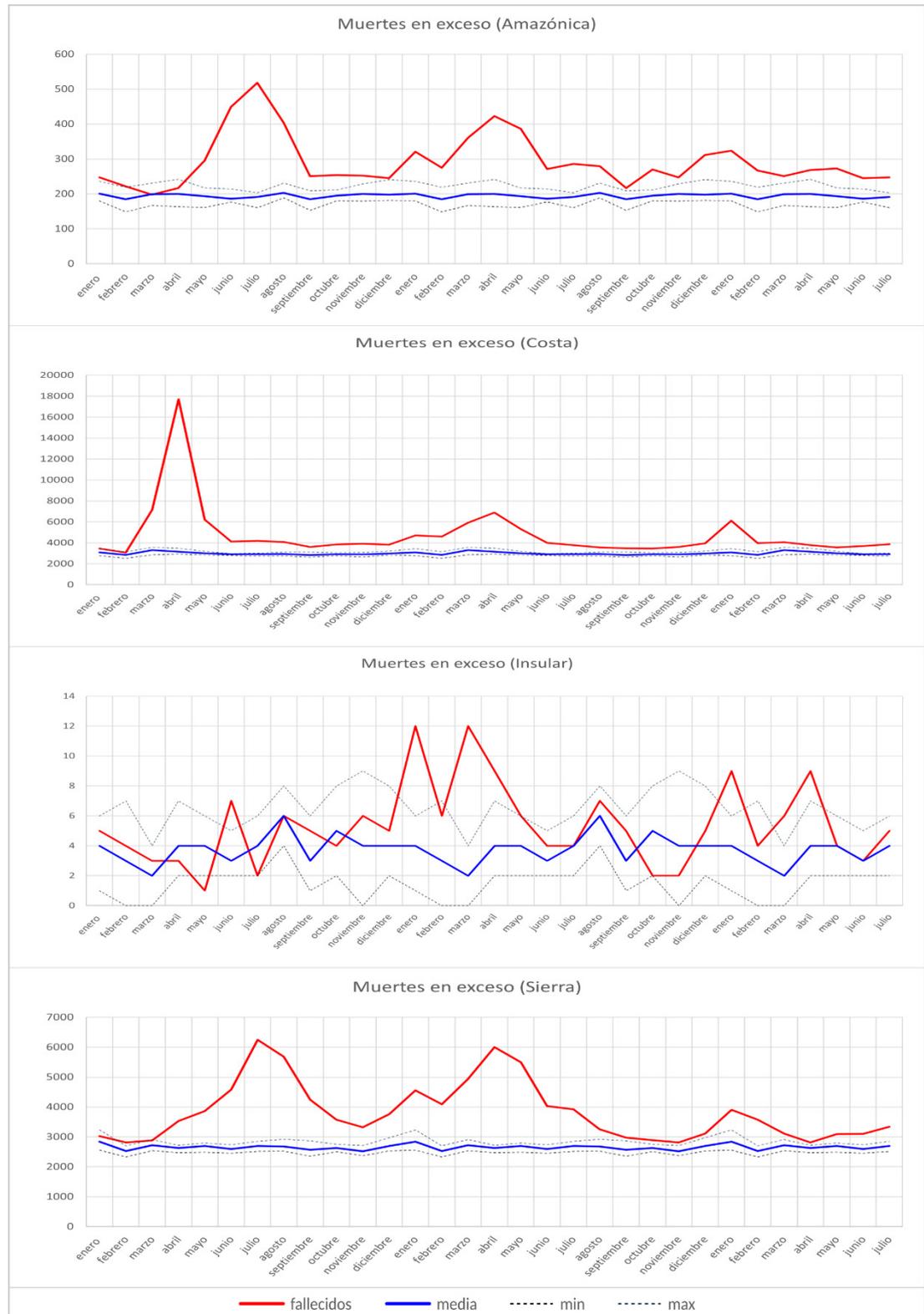
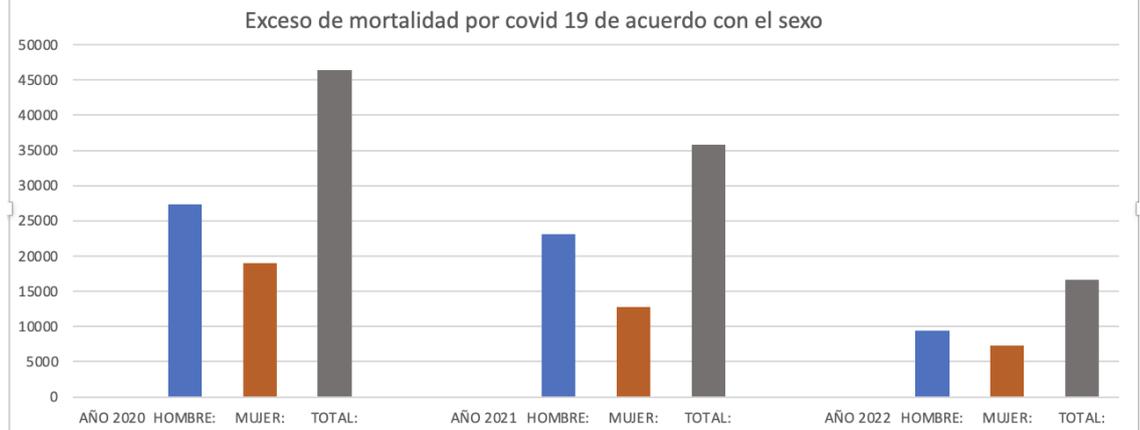


Figura 10.

Exceso de mortalidad por COVID 19 de acuerdo con el sexo



RECIBIDO:
27 diciembre 2023
APROBADO:
7 febrero 2024

Descripción de las intervenciones broncoscópicas en estenosis traqueales posterior a infección por COVID-19

Description of Bronchoscopic Interventions in Post-COVID Tracheal Stenosis

María Carolina Torres Villarreal¹, Luis Javier Cajas Santana²,
Luis Fernando Navarro Díaz¹, Edgar Alberto Sánchez Morales¹,
Alfredo Saavedra Rodríguez¹

María Carolina Torres
Villarreal
<https://orcid.org/0000-0002-9437-8316>
Luis Javier Cajas Santana
<https://orcid.org/0000-0002-4912-7657>
Luis Fernando Navarro Díaz
<https://orcid.org/0000-0002-1390-2738>
Edgar Alberto Sánchez
Morales
<https://orcid.org/0000-0002-5518-8149>
Alfredo Saavedra Rodríguez
<https://orcid.org/0000-0002-4292-803X>

1. Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Neumología Clínica, Bogotá, Colombia.
2. Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Investigación Clínica, Reumatología, Bogotá, Colombia.

AUTOR CORRESPONSAL:

María Carolina Torres. mctorresv@unal.edu.co

Resumen

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 puede presentar síndrome de distrés respiratorio agudo con requerimiento de ventilación mecánica prolongada y retraso en la realización de traqueostomía. Esto trae como consecuencia un incremento en casos de estenosis traqueal y la necesidad de métodos menos invasivos para su abordaje.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal, desde marzo 2020 hasta diciembre 2021 en el Hospital Universitario Nacional de Colombia, en adultos con estenosis traqueal postintubación asociado SARS-CoV-2. Se realizó análisis univariado entre los grupos con infección o no por SARS-CoV-2 como control, y reintervención, grado de estenosis, uso de inyección intramucosa con dexametasona intratraqueal o múltiples estenosis como desenlaces de importancia. Se usó test exacto de Fisher, t Student y Man-Whitney según la naturaleza de variables. Se consideró p estadísticamente significativo menor a 0.05.

Resultados: Se identificaron 26 pacientes, 20 tenían COVID-19 y 6 no. Se encontraron diferencias en edad ($p=0,002$), epilepsia ($p=0,007$) y estenosis múltiple ($p=0,04$). En 85% de los casos se utilizó láser blue más dilatación con balón pulmonar, en 35% inyección intramucosa con dexametasona intratraqueal y reintervención en 35%, sin diferencias significativas entre grupos.

Conclusiones: Se observó un incremento tres veces mayor de pacientes con estenosis múltiple en el grupo de infección por COVID-19, así mismo se encontró que el método más utilizado en este grupo para la recanalización fue el uso de láser blue más dilatación con balón pulmonar y la innovación en el uso de inyección intramucosa.

Palabras clave: estenosis traqueal, COVID-19, broncoscopia.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 infection can lead to acute respiratory distress syndrome with a prolonged need for mechanical ventilation and delayed tracheostomy, resulting in an increase in cases of tracheal stenosis and the necessity for less invasive approaches.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted from March 2020 to December 2021 at the Hospital Universitario Nacional de Colombia, focusing on adults with post-intubation tracheal stenosis associated with SARS-CoV-2. Univariate analysis was performed between groups with or without SARS-CoV-2 infection as a control, considering reintervention, degree of stenosis, use of intratracheal steroids, or multiple stenoses as important outcomes. Fisher's exact test, Student's t-test, and Mann-Whitney test were employed based on the nature of variables. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 26 patients were included, with 20 having COVID-19 and 6 without. Significant differences were found in age ($p=0.002$), epilepsy ($p=0.007$), and multiple stenosis ($p=0.04$). In 85% of cases, laser blue plus balloon pulmonary dilation was used, intratracheal dexamethasone in 35%, and reintervention in 35%, with no significant differences between groups.

Conclusions: A threefold increase in subglottic stenosis was observed during the SARS-CoV-2 pandemic, with more instances of multiple stenosis and predominantly the use of laser blue plus balloon pulmonary dilation as a successful recanalization technique. There was a higher use of intratracheal dexamethasone in this group compared to other pathologies causing tracheal stenosis.

Key words: acquired subglottic stenosis, COVID-19, bronchoscopic surgical procedure.

Introducción

La infección por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un problema de salud pública mundial, tanto por su alta tasa de contagio en el periodo previo a la vacunación masiva, como por su alto requerimiento de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, en comparación con otras infecciones respiratorias.¹⁻³

Se ha reportado que el ingreso a la unidad de cuidado intensivo se encuentra entre 6-30%, siendo la principal causa el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en rangos desde leve hasta severo. Esta última presentación ha llevado a un incremento en el requerimiento de la intubación orotraqueal, siendo este porcentaje entre un 40 - 60%; adicionalmente, una prolongación en los días del soporte ventilatorio mecánico con registros entre 5 a 20 días y una extensión en el tiempo ideal para realizar la traqueostomía, siendo en general superior a los 14 días.¹⁻⁶

Como consecuencia, se ha encontrado un incremento en los casos de estenosis laringotraqueales postintubación. En los últimos años previos a la pandemia, se encuentran prevalencias entre el 10 al 22%, con una incidencia de aproximadamente 4,9 casos por millón por año.⁷⁻⁹ Los factores principalmente relacionados con su presentación son: el tiempo de intubación, hiperinsuflación del neumotaponador y otros factores mencionados pero menos reportados como obesidad y posición en pronación.^{1,2,4,10}

Las presentaciones clínicas más frecuentemente reportadas en la literatura de la estenosis laringotraqueal son la disnea y el estridor, en ocasiones de tal severidad que llevan a una nueva intubación orotraqueal, con consecuencia de perpetuación del proceso inflamatorio-fibrótico en la mucosa en contacto con el cuerpo extraño y con mayor daño sobre áreas previamente comprometidas.

Buscando evitar procedimientos quirúrgicos que impliquen resección de áreas traqueales, mantenimiento de anastomosis término-terminales y que sumen mayor riesgo de infección, se ha planteado el manejo con métodos broncoscópicos, tales como las terapias ablativas térmi-

cas, la dilatación neumática con balones pulmonares; con menos morbilidad y complicaciones, aunque con alta tasa de recaída 70-80%.¹¹⁻¹⁵

Adicionalmente, buscando disminuir las recaídas en las áreas estenóticas, se ha propuesto la inyección en la mucosa traqueal de corticoide (triamcinolona, metilprednisolona) o citotóxicos como la mitomicina. Esto obtuvo buenos resultados, con un 60% (14 pacientes) libre de recaída por 12 meses y un número de aplicaciones de 1 a 5 veces en el mismo paciente.^{16,17} Sin embargo, se requieren estudios con un mayor número de pacientes para plantear un beneficio franco.

En relación con la prevalencia de estenosis traqueales en pacientes posterior a la infección por SARS-CoV-2 y el manejo realizado, se han encontrado reportes de casos donde se ha recomendado tratar de priorizar la traqueostomía temprana (< 14 días) y empezar con medidas realizadas por broncoscopia como la dilatación con balón y la inyección de esteroides intramucosa y, en caso de fracaso, pasar a la reconstrucción quirúrgica.¹⁸⁻²⁰ Teniendo en cuenta estos hallazgos, nos parece importante aportar la experiencia de nuestro servicio en el manejo de las estenosis traqueales posterior a la infección por SARS-CoV-2, mediante la descripción de las características demográficas de esta población y los procedimientos broncoscópicas con los que se manejaron dichas estenosis.

Material y métodos

Es un estudio observacional descriptivo de corte transversal, realizado en el periodo desde marzo de 2020 hasta diciembre de 2021 en el Hospital Universitario Nacional de Colombia en Bogotá.

Los criterios de inclusión fueron individuos mayores de 18 años con diagnóstico de estenosis traqueal benigna postintubación orotraqueal asociado a neumonía por SARS-CoV-2, y sin diagnóstico de esta infección para el grupo control. Se excluyeron pacientes con fístulas traqueoesofágicas o causa secundaria a malignidad.

La información se recolectó de las historias clínicas del sistema institucional, donde se caracterizaron las variables demográficas relevantes a desenlaces adversos de la ventilación mecánica (estenosis traqueal, traqueostomía, resección traqueal) y las comorbilidades presentadas por los sujetos de estudio.

Las variables relacionadas con la ventilación se tomaron según los datos relevantes reportados en la literatura. Los síntomas presentados por los pacientes, las características de la estenosis y el diagnóstico de la estenosis traqueal postintubación se realizó en el 100% de los casos por medio de broncoscopia flexible bajo sedación consciente con dexmedetomidina en un 30% y 70% bajo anestesia general, entre 3 semanas a 3 meses posterior a la extubación. No se realizó diagnóstico de estenosis postintubación con pacientes en ventilación mecánica. La estimación del grado de estenosis se tomó de los informes de las fibrobronoscopias realizadas por el neumólogo que realizó el procedimiento, la ubicación se determinó arbitrariamente como 1: desde las cuerdas vocales hasta 5 cm, 2: desde el límite inferior de 1 a 10 cm y 3: desde el límite inferior de 2 a la carina.

Las otras variables fueron los procedimientos broncoscópicas según la técnica, el uso de esteroide intratraqueal, la reintervención y el uso de terapia con presión positiva continua (CPAP) posterior a la intervención broncoscópica.

Para la descripción inicial de la población, las variables continuas se expresaron mediante promedio y desviación estándar, y las variables cualitativas mediante porcentajes o proporciones. Se realizó un análisis univariado entre los grupos de pacientes con infección o no por SARS-CoV-2. Posteriormente, se realizó un análisis univariado teniendo en cuenta la reintervención, el grado de estenosis, uso de esteroides intratraqueales o presencia de múltiples estenosis como desenlaces de importancia, con las otras variables descritas. Se usó el test exacto de Fisher, test de t Student y Mann-Whitney según sea la naturaleza y distribución de las variables. Se consideró un valor de p estadísticamente significativo menor a 0,05.

Resultados

Se obtuvieron datos de un total de 26 pacientes con estenosis traqueales que se manejaron por el servicio de neumología del Hospital Universitario Nacional de Colombia, de los cuales 20 tenían el diagnóstico de COVID-19 y en 6 se descartó la enfermedad. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la relación de género ($p=0,06$). El promedio de edad fue de 50,3 años en el grupo de COVID-19 y 32,1 años en el grupo de estenosis subglótica por otras causas, encontrando una diferencia significativa con mayor edad en el grupo de los pacientes con COVID-19 ($p=0,002$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las enfermedades asociadas, excepto en la variable epilepsia, con un mayor porcentaje en los pacientes no COVID-19. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en las variables asociadas a la ventilación. (Tabla 1).

Tabla 1.

Características de la población con estenosis traqueal.

Característica	Pacientes con infección COVID-19 (n=20)	Pacientes sin infección COVID-19 (n=6)	Valor p
Edad (Media(SD))	50,3 (11,5)	32,1 (11,2)	0,002
Género (Mujeres)	12 (60%)	6 (100%)	0,06
Enfermedades asociadas			
Hipertensión	11 (55%)	3 (50%)	0,82
IMC >30 kg/mt ²	8 (40%)	0	0,06
Enfermedad coronaria	0	1 (16,6%)	0,06
Diabetes mellitus	3 (15%)	2 (33%)	0,31
Epilepsia	0	2 (33%)	0,007
Asociado a ventilación			
Días de intubación orotraqueal (Media(SD))	21,1 (13,1)	12,1 (11,9)	0,14
Pronación	4 (20%)	0	0,23
Usuario/requerimiento			
Traqueostomía	8 (40%)	2 (16,6%)	0,29
Síntomas de ingreso			
Disnea	20 (100%)	6 (100%)	-
Estridor	20 (100%)	6 (100%)	-
Características de la estenosis			
Grado de estenosis (%[SD])	78 (15,6)	82(8,2)	0,55
Ubicación			
1: Desde las cuerdas vocales hasta 5 cm.	2 (10%)	0	0,72
2: Desde límite inferior de 1 a 10 cm.	12 (60%)	4 (66,6%)	
3: Límite inferior de 2 a la carina.	6 (30%)	2 (33,3%)	
Estenosis múltiple	9 (45%)	0	0.04
Procedimientos			
Terapia con láser blue	17 (85%)	5 (83,3%)	0,92
Dilatación con balón pulmonar	17 (85%)	5 (83,3%)	0,92
Colocación de stent traqueal	4 (20%)	1 (16,6%)	0,85
Colocación de esteroide intratraqueal	7 (35%)	0	0,09
Terapia con argón plasma	1 (5%)	0	0,57
Resección de granuloma	2 (10%)	1 (16,6%)	0,61
Reintervención	7 (35%)	2 (34%)	0,94
Uso de terapia CPAP	8 (40%)	1 (16,6%)	0,29

El 100% en ambos grupos presentó como síntomas iniciales la disnea y el estridor. En las características de la estenosis, para el grado de obstrucción estimado, el grupo con COVID-19 tenía en promedio 78% vs. 82% en no COVID-19 ($p=0,55$), pero no se relacionó con el tiempo de intubación ($p=0,87$) ni con la pronación ($p=0,70$).

Para la presencia de estenosis múltiple, se encontró una diferencia significativa entre los grupos teniendo mayor presencia en el grupo con COVID-19 45% vs. 0% ($p=0,04$), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación con el tiempo de intubación ($p=0,58$).

En relación con los procedimientos broncoscópicos, en el 85% de los casos se utilizó la broncoscopia flexible bajo anestesia general y en el 15% el conjunto de broncoscopia rígida más flexible bajo anestesia general para el uso de la terapia con láser, más la dilatación con balón pulmonar para los dos grupos ($p=0,92$); el uso de dexametasona intratraqueal intramucosa en un 35% en el grupo COVID-19 ($p=0,92$) y el requerimiento de reintervenciones en 35% en ambos grupos ($p=0,94$).

Acerca de la reintervención, no se relacionó significativamente ni con el grado de estenosis ($p=0,84$), ni con la ubicación de la estenosis ($p=0,9$) ni con el uso del CPAP ($p=0,25$), únicamente se encontró relación con el uso de dexametasona ($p=0,03$).

La colocación de stent fue similar en ambos grupos, aproximadamente un 20% ($p=0,85$), solo se utilizó en un procedimiento la terapia con argón plasma y en porcentaje promedio de 15% se encontraron granulomas con su respectiva resección en ambos grupos ($p=0,61$). El uso de CPAP ocurrió en el 40% del grupo COVID-19 vs. 16,6% del control. ($p=0,29$). (Figura 1).

Figura 1.

Proceso de recanalización con láser blue y dilatación con balón pulmonar



Discusión

El total de pacientes en nuestro estudio es pequeño, sin embargo, en relación con la presentación de causas de estenosis subglótica postintubación diferentes a la infección por SARS-CoV-2, se evidencia un incremento de aproximadamente tres veces más en el periodo de 21 meses de la recolección de datos; lo que comprueba el incremento de esta patología posterior al inicio de la pandemia.

En relación con las características demográficas, encontramos que el grupo de pacientes con COVID-19 tiene un promedio de edad mayor al grupo control, de esta manera se debe entender que es un grupo con mayor incidencia de enfermedades, siendo probablemente un factor de riesgo que los lleva a presentar más complicaciones. Sin embargo, no fue significativa la diferencia en las variables de enfermedades asociadas, excepto por epilepsia, la cual tuvo su mayor representación en el grupo control, siendo un tercio de las causas por las cuales los pacientes fueron intubados.

Para la variable obesidad, reportada como factor importante por varios autores,^{1-3,10} se encuentra una diferencia numérica respecto a las otras variables, aunque no estadísticamente significativa, lo que sugiere que probablemente no se encontró la diferencia debido al número reducido de la muestra.

Abordando el tema de los días de duración de la intubación orotraqueal, en la literatura mundial encontramos que el promedio está entre 12 a 17 días en pacientes con COVID-19.^{1-3,9} Nosotros tenemos un promedio superior con 21 días de duración, tiempo que además es superior al del grupo control, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (21 vs. 12 días $p=0,14$); tampoco se encontró diferencia significativa en la te-

rapia de pronación ($p=0,23$) que se había mencionado en la literatura como factor de riesgo para mayor presentación de estenosis subglótica.⁵ Acerca de la realización de las traqueostomías, no se contó con datos para esclarecer el tiempo de su realización, dado que no se encontraban funcionantes para el tiempo de la intervención broncoscópica.

La sintomatología que llevaba a los pacientes a consultar fue para todos la disnea y el estridor, similar a lo reportado en la literatura internacional, sin plantearse relación con la magnitud de la estenosis.²¹

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la ubicación de la estenosis ($p=0,9$) ni el porcentaje de la estenosis ($p=0,3$) y la necesidad de reintervención. Se encontró una relación estadísticamente significativa con la variable de estenosis múltiple en los pacientes con infección por COVID-19 ($p=0,04$), no obstante, no se encontró relación estadísticamente significativa en relación con el tiempo de intubación, por lo que podría plantearse, como lo mencionan Piazza et al. y Mattioli et al., que sea un proceso secundario a una microtrombosis en los capilares de la mucosa traqueal, secundarios al proceso inflamatorio no controlado. Sin embargo, se requiere de estudios donde se correlacionen los hallazgos de histopatología con los hallazgos macroscópicos de las estenosis para corroborar dicha afirmación.^{8,9}

El método más utilizado en nuestra institución para la recanalización es la terapia ablativa con láser blue entre 3,5 y 4 W con uso de la dilatación neumática por balón pulmonar, con una tasa de recaída del 35% en comparación con reportes internacionales de 70-80%,^{12,13} con un máximo de 3 dilataciones por paciente y posterior definición de beneficio de stent traqueal o manejo quirúrgico.

Se realizó la inyección en mucosa traqueal con dexametasona 8 mg, en 5 de los pacientes con recaída generalmente en la segunda o tercera reintervención y en 2 pacientes en el primer procedimiento; no contamos con los datos suficientes de seguimiento para valorar el impacto de esta terapia a futuro.

La mayor evidencia con la que se cuenta respecto al uso de la inyección de la mucosa intra-traqueal se describió por Bertelsen et al., quienes realizaron inyecciones intralesionales de esteroides en 24 pacientes con estenosis traqueales proximales subglóticas, con etiologías múltiples no COVID-19 (42% idiopático, 33% traumáticas y 25% reumatológica), con al menos dos inyecciones de triamcinolona 40 mg/ml con espacio de 3 a 6 semanas con seguimiento a 3 años. Encontraron que 71% no fueron a cirugía posterior al uso intralesional de corticoide, el promedio de inyecciones fue de 4, el tiempo libre de cirugía fue 12,8 meses y el 88% de los pacientes fueron llevados a dilatación con balón pulmonar. No se reportaron eventos adversos del uso de esteroide intralesional, planteando que su uso es seguro y con desenlace favorable en pacientes con estenosis traqueal de diferentes causas.²²

En relación con el uso de corticoides en las estenosis post COVID-19, se encuentra en la literatura que su principal uso es de manera sistémica parenteral e inhalada. En cuanto al uso de esteroides en inyección intramucosa traqueal, los casos reportados son principalmente por especialistas en otorrinolaringología y se recomiendan en un apartado de la Sociedad Europea de Laringología, como herramientas para el manejo de la intubación prolongada (mayor a 14 días) en pacientes con infección por COVID-19, buscando la prevención del uso de cirugías de resección y traqueotomías.²³

Respecto a la elección de qué tipo de esteroide elegir, solo se cuenta con evidencia en modelos animales (ratas) que fueron sometidos a una lesión quirúrgica de la mucosa traqueal y el pericondrio bajo anestesia general, y se asignaron aleatoriamente a cuatro grupos con placebo, fluoracilo/triamcinolona acetónido, carnitina y dexametasona. Se encontró que el volumen de tejido fibroso fue menor en el grupo de fluoracilo/triamcinolona acetónido y carnitina, respecto al grupo de dexametasona, lo que sugiere menor cicatrización con los dos primeros medicamentos.²⁴

Adicionalmente, se reporta en la literatura el uso de CPAP como stent neumático para el manejo de la traqueomalacia en un 40% de los pacientes, buscando mejorar los síntomas de difi-

cultad respiratoria y recaídas.²⁵ Sin embargo, en nuestro estudio no se encuentra una relación estadísticamente significativa en beneficio de las reintervenciones.

Las principales limitaciones de nuestro estudio se plantean al ser un estudio retrospectivo y observacional, se perdieron algunos datos relacionados con procedimientos previos a la llegada del paciente a la institución y a la realización de los procedimientos broncoscópicos. También, dada la baja incidencia del evento, es difícil tener un número suficiente de pacientes, como consecuencia un poder estadístico bajo, por lo que variables que pueden tener asociación no la muestren. Se requiere de estudios con mayor seguimiento para valorar asociaciones que permitan evitar el número de recaídas y con ello evitar procedimientos más invasivos y mórbidos en estos pacientes.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: MCTV: administración del proyecto, escritura, revisión, edición, redacción, borrador original. LJCS: metodología, software. LFND: curaduría de datos. EASM: conceptualización, supervisión, validación. ASR: supervisión, validación. El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO et al. Characteristics, Outcomes and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med* 2021;174(5):613-621. Doi: 10.7326/M20-5327.
2. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU- Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47(1):60-73. Doi: 10.1007/s00134-020-06294-x.
3. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PLoS ONE* 2020;15(12): e0243710. Doi: 10.1371/journal.pone.0243710
4. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG et al.; SATI-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;9(9):989-998. Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00229-0.
5. Miwa M, Nakajima M, Kaszynski R et al. Two Cases of Post-intubation Laryngotracheal Stenosis Occurring after Severe COVID-19. *Intern Med* 2021;60(3):473-477. Doi:10.2169/internalmedicine.6105-20.
6. Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir Care* 2014;59(6):895-915; discussion 916-9. Doi: 10.4187/respcare.02971.
7. Nouraei SA, Ma E, Patel A, Howard DJ, Sandhu GS. Estimating the population incidence of adult post-intubation laryngotracheal stenosis. *Clin Otolaryngol* 2007;5: 411-412.
8. Piazza C, Filairo M, Dijkers FG et al. Long-term intubation and high rate of tracheostomy in COVID-19 patients might determine an unprecedented increase of airway stenoses: a call to action from the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278(1):1-7. Doi: 10.1007/s00405-020-06112-6
9. Mattioli F, Fermi M, Ghirelli M et al. Tracheostomy in the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(7):2133-2135. Doi: 10.1007/s00405-020-05982-0.
10. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1195-1199. Doi: 10.1002/oby.22831
11. Anderson C, Sandhu G, Al Yaghchi C. Impact of the COVID-19 Pandemic on Patients With Idiopathic Subglottic Stenosis. *Ear Nose Throat J* 2021;100(2_suppl):122S-130S. Doi: 10.1177/0145561320977467.
12. Stoelben E, Koryllos A, Beckers F, Ludwig C. Benign stenosis of the trachea. *Thorac Surg Clin* 2014;24(1):59-65. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2013.09.001.
13. Dalar L, Karasulu L, Abul Y et al. Bronchoscopic treatment in the management of benign tracheal stenosis: choices for simple and complex tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1310-7. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.005.
14. Emam W, Mostafa Y, Madkour A et al. Bronchoscopic management as an alternative treatment in non-operable benign tracheal stenosis. *Int J Clin Pract* 2021;75(5):e14058. Doi: 10.1111/ijcp.14058.
15. Freitag L, Darwiche K. Endoscopic treatment of tracheal stenosis. *Thorac Surg Clin* 2014;24(1):27-40. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2013.10.003.
16. Cataneo DC, Ximenes AMG, Cataneo AJM. Mitomycin C in the endoscopic treatment of tracheal stenosis: a prospective cohort study. *J Bras Pneumol* 2018;44(6):486-490. Doi: 10.1590/S1806-37562017000000423.
17. Mostafa BE. Endoscopic Management of Tracheal Stenosis. *J Pulmonar Respirat Med* 2011; S3:001. Doi:10.4172/2161-105X.S3-001.
18. Mahafza T, Batarseh S, Bsoul N, Massad E, Qudaisat I, Al-Layla AE. Early vs. late tracheostomy for the ICU patients: experience in a referral hospital. *Saudi J Anaesth* 2012;6(2):152-154. Doi: 10.4103/1658-354X.97029
19. Gervasio CF, Averono G, Robiolio L et al. Tracheal stenosis after tracheostomy for mechanical ventilation in COVID-19 pneumonia - a report of 2 cases from northern Italy. *Am J Case Rep* 2020;21:e926731-1-e926731-5. Doi: 10.12659/AJCR.926731
20. Mattioli F, Marchioni A, Andreani A, Cappiello G, Fermi M, Presutti L. Post-intubation tracheal stenosis in COVID-19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278(3):847-848. Doi: 10.1007/s00405-020-06394-w
21. Frioui S, Khachnaoui F. Severe tracheal stenosis after prolonged intubation. *Pan Afr Med J* 2017;28: 247.

22. Bertelsen C, Shoffel-Havakuk H, O'Dell K, Johns MM 3rd, Reder LS. Serial In-Office Intralesional Steroid Injections in Airway Stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144(3):203-210. Doi: 10.1001/jamaoto.2017.2800.
23. Piazza C, Filairo M, Dikkers FG et al. Long-term intubation and high rate of tracheostomy in COVID-19 patients might determine an unprecedented increase of airway stenoses: a call to action from the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278(1):1-7. Doi: 10.1007/s00405-020-06112-6.
24. Guven M, Turan F, Eyibilen A, Akbaş A, Erkorkmaz Ü. A comparison of the efficacy of 5-fluorouracil/triamcinolone, carnitine and dexamethasone therapy on wound healing in tracheal injury: potential for preventing tracheal stenosis? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(1):201-6. Doi: 10.1007/s00405-011-1766-9.
25. Gesuele A, Gambazza S, Lazzeri M, Conforti S. CPAP after endoscopic procedures as add-on therapy for the treatment of tracheal stenosis: a case series. *Monaldi Arch Chest Dis* 2019;89(3). Doi: 10.4081/monaldi.2019.1121.

RECIBIDO:
14 abril 2023
APROBADO:
29 junio 2023

Utilización de soportes respiratorios no invasivos post extubación en pacientes adultos críticos: revisión narrativa

Use of Non-Invasive Respiratory Support in Critically Ill Patients Post-Extubation: a Narrative Review

Nicolás Colaianni-Alfonso¹, Guillermo Montiel², Mauro Castro-Sayat³

Hospital Agudos Juan. A. Fernández, Unidad Soporte Ventilatorio No Invasivo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Nicolás Colaianni-Alfonso: nicolkf@gmail.com

Nicolás Colaianni-Alfonso
<https://orcid.org/0000-0002-1521-7363>
Guillermo Montiel
<https://orcid.org/0000-0002-4572-1034>
Mauro Castro-Sayat
<https://orcid.org/0000-0003-3490-553X>

Resumen

La tasa de reintubación orotraqueal luego de la extubación se registra entre un 10 a 20%. La aplicación de soportes respiratorios no-invasivos (SRNI) posterior a la extubación como cánula nasal de alto-flujo, ventilación no invasiva (dos niveles de presión) y presión positiva continua en la vía aérea demostraron ser seguras y efectivas post extubación. El período pre-destete representa un momento crucial en el manejo de los pacientes críticos ya que el fracaso de la extubación, definido como la necesidad de reintubación dentro de los 2 a 7 días, demostró peores resultados al aumentar la mortalidad entre un 25-50%. Esta situación conlleva al requerimiento de ventilación mecánica prolongada, neumonía asociada a la ventilación mecánica y estancias prolongadas de internación. Por lo tanto, es esencial identificar a los pacientes que se beneficiarán utilizando SRNI post extubación.

Palabras clave: destete, extubación, cánula nasal de alto-flujo, ventilación no invasiva.

Abstract

The rate of re-intubation after extubation is recorded at 10-20%. The use of non-invasive respiratory support (NIRS) post-extubation such as high-flow nasal cannula, non-invasive ventilation (bilevel pressure) and continuous positive airway pressure (CPAP) have been shown to be safe and effective post-extubation. The pre-weaning period represents a crucial time in the management of critically ill patients, as extubation failure, defined as the need for re-intubation within 2-7 days, showed worse outcomes with mortality increasing by 25-50%. This situation leads to the requirement for prolonged mechanical ventilation, ventilator-associated pneumonia and long lengths of hospital stay. Therefore, it is essential to identify patients who will benefit from NIRS post extubation.

Keywords: weaning, extubation, high-flow nasal cannula, non-invasive ventilation.

Introducción

La tasa de reintubación orotraqueal luego de la extubación se registra entre un 10 a 20%.¹ El escenario más común de fracaso se presenta en los sujetos que cursan post operatorio de cirugías mayores. Las causas se deben a atelectasias, neumonía, broncoespasmo, embolia pulmonar e infinidad de problemas sistémicos que pueden provocar falla respiratoria aguda (FRA) posterior a la extubación.² Los pacientes no quirúrgicos que requieren ventilación mecánica invasiva (VMi) por causas médicas pueden presentar factores de riesgo que aumentan la probabilidad de requerir reintubación.³ Un reciente trabajo demostró que un protocolo de soportes respiratorios no-invasivos (SRNI) no mejoró las tasas de reintubación frente a los cuidados usuales en un hospital académico.⁴ Definir los sujetos con probabilidad de fracaso post extubación parece ser el punto de partida (**Tabla 1**).^{5,6}

Tabla 1.

Factores de riesgo de fracaso en la extubación

Edad > 65 años
Enfermedad cardiovascular
Enfermedad respiratoria crónica
Obstrucción vía aérea superior
Requerimiento de ventilación mecánica invasiva > 7 días
Índice Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m ²
Tos débil o incapacidad para eliminar secreciones
Nivel de PaCO ₂ > 45 mmHg durante la prueba respiración espontánea (PRE)
Puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) > 12 el día de la PRE
Más de un intento de PRE fallida

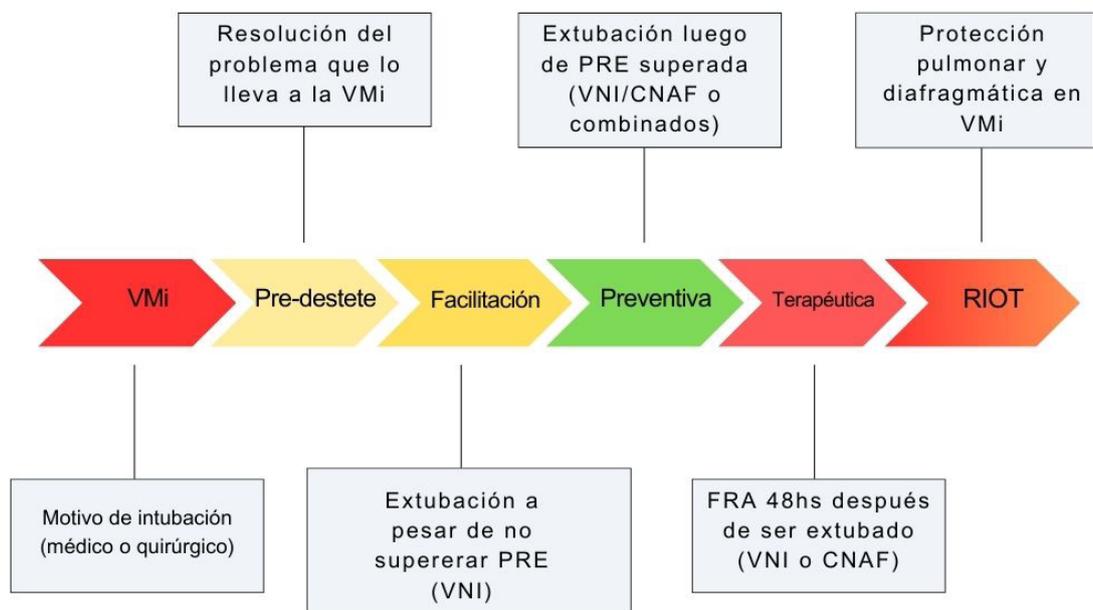


Figura 1.

VMi: Ventilación Mecánica invasiva; PRE: Prueba Respiración Espontánea; VNI: Ventilación No Invasiva; CNAF: Cánula Nasal de Alto-Flujo; FRA: Falla Respiratoria Aguda; RIOT: Reintubación orotraqueal.

La aplicación de SRNI posterior a la extubación, como la cánula nasal de alto-flujo (CNAF), la ventilación no invasiva (dos niveles de presión [VNI]) y la presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure* [CPAP]) demostraron ser seguras y efectivas durante este proceso.⁷⁻⁹ El período pre-destete representa un momento crucial en el manejo de los pacientes críticos (**Figura 1**) ya que el fracaso de la extubación, definido como la necesidad de reintubación dentro de los 2 a 7 días, demostró peores resultados al aumentar la mortalidad entre un 25-50%.¹⁰ Esta situación conlleva al requerimiento de ventilación mecánica prolongada (VMp), neumonía asociada a la ventilación mecánica y estancias extendidas de internación.¹ Por lo tanto, es esencial identificar a los pacientes que se beneficiarán utilizando soportes respiratorios no invasivos post extubación.

El objetivo de esta revisión es describir las técnicas y estrategias disponibles con los SRNI para evitar la reintubación. Se resume y discute la evidencia que respalda el uso de estas estrategias para conseguir un tratamiento individualizado.

Estrategias durante el proceso de extubación

Pueden utilizarse tres estrategias de SRNI luego de la extubación (**Tabla. 2**)¹¹: facilitadora, cuando permite una extubación precoz en pacientes seleccionados que han fracasado el ensayo de una PRE (prueba de respiración espontánea), con el objetivo de reducir la duración de la VMi y sus complicaciones asociadas; preventiva, en pacientes seleccionados y no seleccionados, con el objetivo de prevenir la FRA post extubación; terapéutica o “rescate”, con el objetivo de tratar la FRA ya instaurada luego de la extubación.

Tabla 2.

Indicación de los soportes respiratorios no-invasivos

SRNI	Facilitadora	Preventiva	Terapéutica
VNI	Sugerido en pacientes con hipercapnia o enfermedad respiratoria crónica, no se sugiere en sujetos con FRA hipoxémica	Sugerido en pacientes médicos de alto riesgo. Sugerido en pacientes POP de cirugías mayores para prevenir FRA	Sugerido para pacientes que desarrollan FRA durante el POP. No sugerida en pacientes médicos.
CNAF	No hay evidencia disponible	Sugerido en pacientes médicos no seleccionados y de bajo riesgo. No inferior a la VNI en sujetos de alto riesgo. Sugerida de primera línea en sujetos cardiorrespiratorios	Sugerida en sujetos que desarrollan FRA POP cardiorrespiratorio.

SRNI: Soporte Respiratorio No-Invasivo; VNI: Ventilación No Invasiva; FRA: Falla Respiratoria Aguda; POP: Postoperatorio; CNAF: Cánula Nasal de Alto-Flujo.

Escenarios de extubación y aplicación de soportes respiratorios no invasivos

Los sujetos que son ingresados a UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) pueden clasificarse en médicos o quirúrgicos. Esta diferenciación es importante ya que el fracaso de la extubación es más frecuente en los pacientes médicos críticos (> 20%) que en el quirúrgico crítico (<10%).¹²

Soportes respiratorios no-invasivos post extubación de pacientes quirúrgicos

La inducción anestésica, el dolor post operatorio, las técnicas y localizaciones quirúrgicas pueden inducir alteraciones respiratorias como hipoxemia, disminución de los volúmenes pulmonares, atelectasias y disfunción diafragmática.^{13, 14}

La aplicación de SRNI en estos pacientes podría evitar estas complicaciones (**Tabla 3**). Las directrices ERS-ATS (*European Respiratory Society-American Thoracic Society*) sugieren la aplicación de VNI en sujetos quirúrgicos de cirugías mayores (recomendación condicional, certeza de evidencia moderada) como tratamiento preventivo o terapéutico.¹⁵

Tabla 3.

Estudios en población quirúrgica que recibieron SRNI

Autor, año	Diseño estudio	Población	Indicación del SRNI	Intervención, n	Control, n	Resultados
Jaber, 2016 ¹	ECA: Aleatorización de sujetos que presentan FRA hipoxémica dentro de los 7 días postcirugía	Quirúrgicos (Abdomen)	Rescate	VNI, n= 148	TOC, n= 145	La VNI reportó menos RIOT, menos días sin VMi, menos infecciones. No hubo diferencias en la mortalidad
Futier, 2016 ²	ECA: Aleatorización de sujetos con moderado-severo riesgo de complicaciones POP	Quirúrgicos (Abdomen)	Preventivo	CNAF, n=108	TOC, n=112	Sin diferencias en la oxigenación, ni en las complicaciones pulmonares a los 7 días postcirugía
Squadrone, 2005 ³	ECA: Aleatorización de sujetos con hipoxemia postcirugía	Quirúrgicos (Abdomen)	Preventivo	CPAP, n= 105	TOC, n= 104	CPAP demostró menor RIOT, menor infección por neumonía y menos eventos de sepsis
Parke, 2013 ⁴	ECA: Aleatorización de sujetos postcirugía cardiorácica primeras 48 hs	Quirúrgico (Tórax)	Preventivo	CNAF, n= 169	TOC, n= 171	No hubo diferencias en la oxigenación, la CNAF tuvo menor necesidad de escalar a otro soporte respiratorios
Corley, 2015 ⁵	ECA: Aleatorización sujetos postcirugía cardiorácica con IMC > 30 kg/m2	Quirúrgico (Tórax)	Preventivo	CNAF, n= 81	TOC, n= 74	Sin diferencias en resolución de atelectasias u oxigenación
Stephan, 2017 ⁶	ECA: Aleatorización de sujetos con FRA post cirugía cardiorácica	Quirúrgico (Tórax)	Preventivo Facilitación Terapéutica	CNAF, n=414	VNI, n=416	No hubo diferencias en la tasa de RIOT, el intercambio gaseoso o las complicaciones pulmonares

ECA: Estudio controlado aleatorizado, VNI: Ventilación No Invasiva, TOC: Terapia de Oxígeno Convencional, CNAF: Cánula Nasal de Alto-Flujo, RIOT: Reintubación, FRA: Falla Respiratoria Aguda, VMi: Ventilación Mecánica Invasiva, CPAP: Continuous positive airway pressure, IMC: índice Masa Corporal.

Chiumello et al. en una revisión sistemática sobre el uso de VNI y CPAP de manera preventiva o terapéutica en cirugías mayores (abdominal, torácica, vascular, toraco-abdominal, cardíaca y bariátrica) concluyeron que esta intervención era superior a la terapia oxígeno convencional (TOC), reportando menores tasas de reintubación, menor estancia hospitalaria y menores complicaciones pulmonares durante el post operatorio.¹⁶ Estas conclusiones vienen en línea con lo reportado por Squadrone et al. donde compararon los efectos de la CPAP vs. TOC en 209 pacientes, sometidos a cirugía abdominal, que presentaron hipoxemia 1 hora posterior a la intervención quirúrgica.¹⁷ La CPAP fue aplicada de manera preventiva y demostró reducir la tasa de reintubación (1% vs. 10%; p=0,005), la aparición de neumonía (2% vs. 10%; p=0,020) y sepsis (2% vs. 9%; p=0,030).

El interés creciente en la aplicación de CNAF motivó a Futier et al. a cerrar una brecha sobre el

rol de la CNAF preventiva en sujetos sometidos a cirugía abdominal. El estudio comparó la aplicación de CNAF vs. TOC, en 220 pacientes con riesgo moderado-alto a desarrollar complicaciones durante el post operatorio. Los autores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el desarrollo de hipoxemia definida por la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) ≤ 300 , una hora después de la extubación y al finalizar ambos tratamientos.¹⁸ Además, no se registraron diferencias significativas en cuanto a aparición de complicaciones pulmonares, estancia hospitalaria y mortalidad. Dada la escasez de datos disponibles en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor y los resultados del ensayo realizado por Futier et al., la utilidad potencial de la CNAF tras la extubación en este escenario sigue sin estar clara.

La evidencia disponible reportó que la VNI terapéutica puede mejorar los resultados tras la cirugía torácica, abdominal e incluso en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos. Auriant et al. presentaron 48 pacientes que desarrollaron FRA post extubación tras una resección pulmonar, estos reportaron que la VNI frente a la TOC evitó la necesidad de reintubación (21% vs. 50%; $p=0,035$).¹⁹ Entre los resultados de interés, evidenciaron menor mortalidad hospitalaria en el grupo VNI (13% vs. 38%; $p=0,045$). Siguiendo la línea de los estudios que compararon la VNI vs. la TOC, Jaber et al. desarrollaron un ECA (estudio controlado aleatorizado), multicéntrico con 293 pacientes que recibieron cirugía abdominal y que 48 horas luego de la extubación desarrollaron FRA. Los investigadores concluyeron que la aplicación de VNI como “rescate” disminuyó la tasa de reintubación a los 7 días (33% vs. 46%; $p=0,03$) y además tuvo impacto aminorando las infecciones relacionadas a los cuidados hospitalarios (31% vs. 49%; $p=0,003$).²⁰ Otro interesante trabajo realizado por Antonelli et al. en pacientes post trasplante de órganos sólidos que desarrollaron FRA luego de la extubación y que recibieron VNI como “rescate” demostraron que en comparación con los pacientes que utilizaron TOC, la VNI evitó la reintubación en un gran porcentaje de pacientes (20% vs. 70%; $p=0,002$) y además disminuyó la mortalidad en UCI.²¹

Otra intervención quirúrgica mayor son los sujetos sometidos a cirugías cardiorácicas; la CNAF fue la más estudiada y los resultados en esta población fueron contradictorios, sobre todo cuando se investigó si la CNAF era capaz de prevenir el desarrollo de atelectasias durante el post operatorio y si esta era capaz de mejorar la oxigenación frente a la TOC. Parke et al. estudiaron a 340 pacientes de cirugía cardíaca que fueron aleatorizados a recibir CNAF o TOC, y reportaron que el grupo CNAF requirió menor escalamiento de soporte respiratorio (VNI o VMi) luego de la extubación (CNAF: 27,8% vs. TOC: 45%; $p=0,001$).²²

Estos resultados van de la mano con los reportados por Corley et al. donde la CNAF preventiva vs. TOC en cirugía cardiorácica en sujetos con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ no observaron diferencias tanto en la resolución de atelectasias como en la oxigenación.²³ Stephan et al. llevaron a cabo un ECA de no inferioridad, multicéntrico, comparando CNAF vs. VNI en 830 pacientes sometidos a cirugía cardiorácica. Estos sujetos presentaron hipoxemia durante la PRE o luego de la extubación y ambos soportes respiratorios (VNI o CNAF) se aplicaron según tres estrategias diferentes: facilitadora, preventiva o terapéutica. El fracaso del tratamiento se definió como la necesidad de reintubación, cambio al otro tratamiento o interrupción prematura. Los resultados para el fracaso fueron similares entre ambos grupos (CNAF: 21v% vs. VNI: 22v%; $p=\text{NS}$ [no significativa]).²⁴ Un análisis post-hoc demostró que no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que fracasaron cuando estas técnicas se utilizaron como estrategia facilitadora o como estrategia terapéutica. Sin embargo, cuando la aplicación de la CNAF fue preventiva el fracaso fue menor (6% vs. 13%, $p=0,04$) frente a la VNI.²⁵

Con base en estos resultados, el rol de la CNAF en sujetos que cursan post operatorio de cirugía cardiorácica podría utilizarse como tratamiento de primera línea al igual que la VNI. En la era de los grandes ECA, existe la necesidad de generar evidencia que combine datos de estudios fisiológicos, ensayos pequeños y estudios piloto. Sin embargo, se debe tener muy en cuenta la justificación fisiopatológica, el mecanismo de acción de la intervención, la estimación del tamaño del efecto y la incidencia esperada del criterio principal de estudio.

Soporte respiratorio no-invasivo durante la extubación de pacientes críticos médicos

La aplicación de CNAF luego de una extubación planeada en sujetos no seleccionados o de bajo riesgo e incluso con alto riesgo de fracaso puede ser una opción ante la TOC.²⁶ Las directrices de la ERS-ATS sugieren no utilizar VNI como prevención de falla en sujetos no seleccionados o de bajo riesgo (recomendación condicional, muy baja evidencia).¹⁵

Estudios en este escenario clínico buscaron determinar el rol de la CNAF como soporte preventivo post extubación (**Tabla. 4**). Maggiore et al. realizaron un ECA, bicéntrico y abierto con el objetivo de comparar los efectos clínicos de la CNAF preventiva vs TOC en sujetos críticos que presentaban hipoxemia durante la PRE. El estudio enroló 105 sujetos críticos y reportó menor tasa de reintubación en el grupo CNAF vs. oxigenoterapia convencional vía máscara de Venturi (4% vs. 21%; p= 0,001).²⁷ Otro resultado importante demostró que el grupo CNAF requirió menor intervención de “rescate” con VNI (4% vs. 15%; p=0,042). El beneficio de la CNAF en la reducción de la reintubación se observó principalmente en pacientes que presentaron hipoxemia (relación P/F < 200) o incapacidad para eliminar las secreciones (TOC: 12% vs. CNAF: 2%; p=0,047).

Tabla 4.

Estudios en población médica que recibieron SRNI

Autor, año	Diseño estudio	Población	Indicación del SRNI	Intervención, n	Control, n	Resultados
Maggiore, 2014 ⁷	ECA: Aleatorización de sujetos con hipoxemia post extubación	Médicos	Preventivo	CNAF, n= 53	TOC, n=52	La CNAF reportó menor desplazamiento de la interfase, RIOT y menor requerimiento de VNI como “rescate”.
Hernández, 2016 ⁸	ECA: Aleatorización de sujetos con bajo riesgo de fracaso	Médicos	Preventivo	CNAF, n= 264	TOC, n= 263	La CNAF redujo la tasa RIOT y menor aparición de FRA.
Maggiore, 2022 ⁹	ECA: Aleatorización de sujetos con hipoxemia post extubación	Médicos	Preventivo	CNAF, n=243	TOC, n=251	La CNAF requirió menos VNI como rescate. Sin diferencias en la RIOT.
Hernández, 2016 ¹⁰	ECA: Aleatorización de sujetos con alto riesgo de fracaso	Médicos	Preventivo	CNAF, n= 290	VNI, n=314	Sin diferencias en RIOT. Mayor presencia de FRA post extubación en VNI. Menor estancia en UCI en CNAF. Mayor discomfort en VNI.
Thille, 2019 ¹¹	ECA: Aleatorización de sujetos con alto riesgo de fracaso	Médicos	Preventivo	CNAF, n= 302	VNI+CNAF, n=339	Combinación, menor tasa de RIOT. Menor aparición de FRA post extubación. Sin diferencias en la mortalidad.
Hernández, 2022 ¹²	ECA: Aleatorización de sujetos con muy alto riesgo fracaso	Médicos	Preventivo	VNI+SHA, n=92	CNAF, n=90	VNI+SHA menor tasa RIOT, menos días en UCI y mayor discomfort, lesiones de piel.

ECA: Estudio controlado aleatorizado, CNAF: Cánula Nasal de Alto-Flujo, VNI: Ventilación No Invasiva, TOC: Terapia Oxígeno Convencional, RIOT: Reintubación, FRA: Falla Respiratoria Aguda, VMi: Ventilación Mecánica Invasiva, SHA: Sistema humidificación activa.

Hernández et al. realizaron un ECA, multicéntrico para evaluar los efectos de la CNAF vs. la TOC luego de 24 horas de tratamiento en la prevención de falla en sujetos de bajo riesgo. Se inscribieron 527 pacientes que requirieron VMI (mayor población médica) y, en línea con los resultados publicados por Maggiore et al., observaron en el grupo CNAF una reducción en la reintubación a las 72 horas (5% vs. 12%; $p=0,004$) y una significativa reducción en la aparición de FRA post extubación (8% vs. 14%; $p=0,030$).²⁸ Maggiore et al. realizaron otro ECA con 492 sujetos con la intención de comparar la CNAF preventiva vs. TOC, el objetivo propuesto fue evaluar el requerimiento de reintubación a las 72 horas post extubación. A diferencia del primer ECA realizado por el mismo autor, no demostró diferencias en el requerimiento de reintubación, pero sí se observó que el grupo CNAF requirió menor tasa de VNI como “rescate” (8% vs. 17%; $p=0,002$), en línea con lo reportado anteriormente.²⁹

La VNI luego de la extubación es el soporte más estudiado; el primer trabajo en demostrar su rol fue presentado por Nava et al. donde compararon la VNI vs. TOC en sujetos con alto riesgo de fracasar la extubación.³⁰ Los autores reportaron una tasa de reintubación menor en el grupo VNI vs. TOC (8% vs. 24%; $p=0,030$) y menor mortalidad en UCI. En otro estudio subsecuente a este, Ferrer et al. enrolaron 162 sujetos, donde no observaron diferencias significativas en cuanto a reintubación entre la VNI y la oxigenoterapia convencional.⁶ Entre los hallazgos secundarios, reportaron que la VNI fue profiláctica en la aparición de FRA post extubación (16% vs. 33%; $p=0,030$), además tuvo impacto en la mortalidad a los 90 días (3% vs. 14%; $p=0,015$). El subgrupo beneficiado en este trabajo fueron los sujetos que presentaron hipercapnia (definida como $P_aCO_2 > 45$ mmHg) durante la PRE.

Estos datos alentaron a los autores a realizar otro ECA inscribiendo solamente sujetos con antecedentes de enfermedad respiratoria crónica que desarrollaron hipercapnia durante la PRE.⁸ En línea con los resultados obtenidos en series anteriores, la VNI evitó en gran porcentaje la presencia de FRA post extubación (15% vs. 48%; $p<0,001$) y redujo la mortalidad a 90 días frente a la oxigenoterapia convencional (11% vs. 31%; $p=0,024$).

Con base en esta evidencia, las directrices de la ERS-ATS sugieren la VNI como herramienta para prevenir la reintubación en sujetos de alto riesgo (recomendación condicional, certeza de evidencia baja).¹⁵ La American College of Chest Physicians–CHEST recomienda esta práctica (recomendación fuerte, certeza moderada de evidencia).³¹

En un ECA (estudio controlado no aleatorizado) de no inferioridad (CNAF vs. VNI) realizado por Hernández et al. que involucró 604 sujetos con alto riesgo de fracaso a la extubación, el soporte CNAF demostró no inferioridad en cuanto a la necesidad de reintubación (CNAF: 22,8% vs. VNI: 19,1% [diferencia de riesgo absoluto -3,7; IC 95%: -9-1 a ∞]). La presencia de FRA luego de la extubación dentro de las 72 horas fue mayor en el grupo VNI (39,8% vs. 26,9%; diferencia de riesgo absoluto 12,9; IC 95% 6,6 a ∞), probablemente esto sea debido al disconfort del paciente en VNI (menor tiempo de tolerancia 14 hs vs. 24 hs descrito en el protocolo original).³²

La tasa de reintubación en sujetos que utilizan CNAF de manera preventiva oscila entre 4 a 23% según los estudios presentados. La ERS sugiere utilizar VNI en sujetos de alto riesgo y durante los descansos de esta aplicar CNAF.³³ Thille et al. desarrollaron un ECA, multicéntrico en 641 pacientes con alto riesgo de fracaso a la extubación, y estos se agruparon en recibir VNI+CNAF (terapia combinada) vs. CNAF sola. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la tasa de reintubación dentro de los 7 días. El grupo terapia combinada presentó menor requerimiento de reintubación frente a la CNAF sola (11,8% vs. 18,2; $p=0,020$) y además la terapia combinada previno la aparición de FRA post extubación en un porcentaje significativo (21% vs. 29%; $p=0,010$). En cuanto a mortalidad en UCI, no difirió entre los grupos.³⁴

La evidencia actual muestra que la CNAF es mejor tolerada que la VNI, incluso los tiempos de tratamiento en las diferentes series varían entre un dispositivo y otro.³⁵ A raíz de estos interrogantes, recientemente Hernández et al. desarrollaron un ECA, bicéntrico, seleccionando pacientes con muy alto riesgo (≥ 4 factores de alto riesgo: > 65 años, APACHE > 12 día de la PRE, IMC > 30 kg/m², manejo inadecuado de las secreciones, destete difícil o prolongado, ≥ 2 comorbida-

des, insuficiencia cardíaca que lo llevó a la VMi, EPOC moderada-grave, problemas de permeabilidad de las vías respiratorias, VM prolongada o hipercapnia al finalizar la PRE).³⁶ Los sujetos se dividieron a recibir VNI+sistema de humidificación activa (SHA) frente a CNAF sola. El objetivo primario fue evaluar el requerimiento de reintubación dentro de los 7 días. Se inscribieron 182 sujetos y se reportó una menor tasa de reintubación en el grupo VNI+SHA frente a la CNAF sola (23,3% vs. 38,8%; $p=0,019$). Los sujetos en el grupo VNI humidificada presentaron menor estancia en UCI y no se observaron diferencias en la mortalidad tanto en UCI como hospitalaria. A pesar de mejorar el confort agregando humidificación activa a la VNI, se reportaron intolerancias al tratamiento (molestia nasal, úlceras faciales), el tiempo promedio de utilización fue de 20 horas, mucho mejor a lo reportado en otras series.³² Pese a esto, se observó que el tiempo de reintubación a los 5 días fue mayor en el grupo VNI que en el grupo CNAF (27 hs vs. 10 hs; $p=0,029$).

En contraste con los esfuerzos de mejorar la comodidad en la VNI, las tasas de reintubación fueron mayores a las reportadas por Thille et al.³⁴ Un reciente metaanálisis concluyó que la aplicación de terapia combinada fue más efectiva en la prevención de reintubaciones, evitó la aparición de FRA post extubación y, además, presentó menor tasa de mortalidad en UCI en sujetos con alto riesgo.³⁵ A pesar de estos resultados, hay que tener en cuenta la escasez de estudios con comparación directa (solo un estudio reporta la terapia combinada vs. CNAF sola), aún se necesitan más ECA y de alta calidad en el futuro.

Implicancias clínicas en subgrupos

El manejo posterior a la extubación se ha centrado fuertemente en prevenir la necesidad de reinstaurar la VMi. Las guías clínicas recomiendan que los pacientes con al menos un factor de riesgo de fracaso a la extubación deben recibir terapia preventiva.^{15, 33} Aunque se acepta ampliamente la superioridad de los SRNI sobre la oxigenoterapia convencional,³⁷ sigue siendo incierta la terapia óptima a implementar en cada paciente, además entendiendo que estos presentan diferentes factores de riesgo (**Tabla 5**). En este apartado, planteamos dos cuestiones de interés. Primero, no está claro si algunos factores de riesgo podrían beneficiarse más con alguna estrategia preventiva específica. En segundo lugar, si bien se han informado interacciones sinérgicas entre los factores de riesgo para el fracaso de la extubación y requerir reintubación, aún quedan por determinar otros posibles efectos aditivos de múltiples factores de riesgo y cómo estos podrían responder frente a cualquier tratamiento preventivo.³⁸

La definición tradicional de sujetos de alto riesgo da lugar a poblaciones heterogéneas, la estratificación de los pacientes que requieren VMi y logran ser extubados revela diferentes abordajes respiratorios no invasivos. Esto depende del número de factores de riesgo y posiblemente los sujetos con sobrepeso sean un factor importante a tener en cuenta. El estudio publicado por Hernández et al. refuerza algunos resultados comunicados previamente en ECA que apoyan la utilización de la VNI por sobre la CNAF en subgrupos de pacientes (ej.: EPOC, especialmente los que desarrollan hipercapnia durante la PRE y los que presentan enfermedades cardiovasculares). No todos los factores de riesgo se asocian a la misma tasa de fracaso e incluso de reintubación, lo que hace que este tema sea aún más complejo.

La estratificación a través del número de factores de riesgo para ser reintubados demostró que la presencia de ≤ 3 factores se beneficiará más con CNAF, mientras que aquellos con ≥ 4 factores de riesgo presentarán mejor respuesta a la VNI. Casey et al., en su protocolo, pudieron observar una infrautilización de la VNI como estrategia post extubación.⁴ La combinación de VNI+CNAF en el estudio de Thille et al. con un protocolo de 24 hs de SRNI condujo a un mejor abordaje de los sujetos con alto riesgo, principalmente en pacientes con sobrepeso, donde los efectos fisiológicos de la VNI se habrían aprovechado mejor y la aplicación de CNAF en los descansos brindó confort y adherencia al tratamiento. La obesidad no se ha asociado a un aumento absoluto del requerimiento de reintubación, sí está demostrado que se benefician de la VNI preventiva.³⁸⁻⁴⁰

Estos estudios permiten pensar en nuevas estrategias, como la combinación de los SRNI, y

además realizar un cribado meticuloso de los sujetos en pre-destete con el objetivo de disminuir los eventos de reintubación, aparición de FRA post extubación y reducción mortalidad tanto en UCI como hospitalaria.

Tabla 5.

Subgrupos y recomendaciones según trabajos publicados

Subgrupo	Recomendaciones	Referencia
> 65 años	La aplicación de VNI, CNAF o combinados de manera preventiva son efectivas en esta población.	Nava, 2005 ¹³ Ferrer, 2006 ¹⁴ Hernández, 2016 ¹⁰ Thille, 2019 ¹¹
IMC \geq 30 kg/m ²	La aplicación de VNI/CPAP preventiva o terapéutica en sujetos quirúrgicos (abdominal) demostró ser efectiva por sobre la CNAF. En pacientes obesos críticos (médicos) la VNI o combinados de manera preventiva parece ser superior a la CNAF sola. En sujetos quirúrgicos (cirugía cardiotorácica) la utilización de CNAF o VNI preventiva o terapéutica son efectivas.	Jaber, 2016 ¹ De Jong, 2023 ¹⁵ Thille, 2022 ¹⁶ Hernández, 2022 ¹² Stephan, 2017 ⁶
Enfermedad Cardiovascular	La aplicación de VNI/CPAP de manera preventiva parece efectiva. Falta evidencia de la CNAF sola en esta población.	Chiumello, ¹⁷ Rochweg, 2017 ¹⁸ Hernández, 2022 ¹²
Enfermedad Respiratoria Crónica	La aplicación de VNI como facilitación en sujetos EPOC es segura y efectiva. En sujetos con enfermedades respiratorias crónicas, la utilización de VNI preventiva es recomendada. En sujetos que desarrollan hipercapnia durante la PRE, la VNI es una opción. La aplicación de CNAF preventiva en sujetos EPOC puede ser una opción, falta aún más evidencia.	Nava, 1998 ¹⁹ Girault, 2011 ²⁰ Burns, 2022 ²¹ Rochweg, 2017 ¹⁸ Ferrer, 2009 ²² Vargas, 2017 ²³ Tan, 2020 ²⁴
VMp	La aplicación de VNI de manera preventiva parece ser superior a la CNAF.	Tseng, 2023 ²⁵
APACHE > 12 puntos	La aplicación de CNAF o VNI preventiva en sujetos críticos (médicos) son efectivas.	Shang, 2021 ²⁶ Tongyoo, 2021 ²⁷

VNI: Ventilación No Invasiva, CNAF: Cánula Nasal de Alto-Flujo, CPAP: Continuous positive airway pressure, IMC: índice Masa Corporal, PRE: Prueba Respiración Espontánea, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Conclusiones

En conclusión, la implementación de los SRNI en pacientes adultos críticos que han sido extubados se establece como una práctica estándar. Este enfoque es especialmente crucial en aquellos sujetos con factores de riesgo que aumentan la probabilidad de fracaso durante el proceso de extubación, lo que podría resultar en la necesidad de reintubación y peores pronósticos. La detección de pacientes que se beneficiarán con estas técnicas es de vital importancia para un tratamiento personalizado y efectivo. Se necesitan más estudios para recomendar superioridad de una estrategia sobre otra o determinar la combinación de ambos.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: NCA, MCS: diseño. NMC: escritura. MCS, GM: revisión y edición. NMC: metodología y búsqueda. GM: supervisión.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

- Menon N, Joffe AM, Deem S et al. Occurrence and complications of tracheal reintubation in critically ill adults. *Respir Care* 2012;57(10):1555–1563. Doi: 10.4187/RESPCARE.01617.
- Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):489–493. Doi: 10.1164/AJRCCM.158.2.9711045.
- Thille AW, Richard JCM, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(12):1294–1302. Doi: 10.1164/RCCM.201208-1523CI.

4. Casey JD, Vaughan EM, Lloyd BD et al. Protocolized Postextubation Respiratory Support to Prevent Reintubation: A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(3):294–302. Doi: 10.1164/RCCM.202009-3561OC.
5. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005;33(11):2465–2470. Doi: 10.1097/01.CCM.0000186416.44752.72.
6. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(2):164–170. Doi: 10.1164/RCCM.200505-718OC.
7. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350(24):2452–2460. Doi: 10.1056/NEJM0A032736.
8. Ferrer M, Sellarés J, Valencia M et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9695):1082–1088. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)61038-2.
9. Hernández G, Vaquero C, Ortiz R et al. Benefit with preventive noninvasive ventilation in subgroups of patients at high-risk for reintubation: a post hoc analysis. *J Intensive Care* 2022;10(1):1–7. Doi: 10.1186/S40560-022-00635-2/TABLES/2.
10. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(4):430–437. Doi: 10.1164/RCCM.201011-1887OC.
11. Figueroa-Casas JB. Preventive Use of Noninvasive Ventilation After Planned Extubation. *Respir Care* 2012;57(2):318–320. Doi: 10.4187/RESPCARE.01657.
12. Kacmarek RM. Noninvasive Respiratory Support for Postextubation Respiratory Failure. *Respir Care* 2019;64(6):658–678. Doi: 10.4187/RESPCARE.06671.
13. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2017;118(3):317–334. Doi: 10.1093/BJA/AEX002.
14. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: A pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005;102(4). Doi: 10.1097/00000542-200504000-00021.
15. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50(2). Doi: 10.1183/13993003.02426-2016.
16. Chiumello D, Chevillard G, Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011;37(6):918–929. Doi: 10.1007/S00134-011-2210-8.
17. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(5):589–595. Doi: 10.1001/JAMA.293.5.589.
18. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med* 2016;42(12):1888–1898. Doi: 10.1007/S00134-016-4594-Y/FIGURES/2.
19. Auriant I, Jallot A, Hervé P et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(7):1231–1235. Doi: 10.1164/AJRCCM.164.7.2101089.
20. Jaber S, Lescot T, Futier E et al. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(13):1345–1353. Doi: 10.1001/JAMA.2016.2706.
21. Antonelli M, Conti G, Bui M et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000;283(2):235–241. Doi: 10.1001/JAMA.283.2.235.
22. Parke R, McGuinness S, Dixon R et al. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2013;111(6):925–931. Doi: 10.1093/bja/aet262.
23. Corley A, Bull T, Spooner AJ et al. Direct extubation onto high-flow nasal cannulae post-cardiac surgery versus standard treatment in patients with a BMI ≥ 30 : a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015;41(5):887–894. Doi: 10.1007/S00134-015-3765-6.
24. Stéphan F, Barrucand B, Petit P et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;313(23):2331–2339. Doi: 10.1001/JAMA.2015.5213.
25. Stéphan F, Bérard L, Rézaiguia-Delclaux S et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy Versus Intermittent Noninvasive Ventilation in Obese Subjects after Cardiothoracic Surgery. *Respir Care* 2017;62(9):1193–1202. Doi: 10.4187/RESPCARE.05473.
26. Ricard JD, Roca O, Lemiale V et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020;46(12):2238. Doi: 10.1007/S00134-020-06228-7.
27. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(3):282–288. Doi: 10.1164/RCCM.201402-0364OC.
28. Hernández G, Vaquero C, González P et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(13):1354–1361. Doi: 10.1001/JAMA.2016.2711.
29. Maggiore SM, Jaber S, Grieco DL et al. High-Flow Versus VenturiMask Oxygen Therapy to Prevent Reintubation in Hypoxemic Patients after Extubation: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206(12):1452–1462. Doi: 10.1164/RCCM.202201-0065OC.
30. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005;33(11):2465–2470. Doi: 10.1097/01.CCM.0000186416.44752.72.
31. Fan E, Zakhary B, Amaral A et al. Liberation from mechanical ventilation in critically ill adults: An official ATS/ACCP clinical practice guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(3):441–443. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-993CME.
32. Hernández G, Vaquero C, Colinas L et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316(15):1565–1574. Doi: 10.1001/JAMA.2016.14194.
33. Oczkowski S, Ergon B, Bos L et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022;59(4):12. Doi: 10.1183/13993003.01574-2021.
34. Thille AW, Muller G, Gacouin A et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk of Extubation Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322(15):1465. Doi: 10.1001/JAMA.2019.14901.
35. Wang Q, Peng Y, Xu S et al. The efficacy of high-flow nasal cannula (HFNC) versus non-invasive ventilation (NIV) in patients at high risk of extubation failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2023;28(1):120. Doi: 10.1186/S40001-023-01076-9.
36. Hernández G, Paredes I, Moran F et al. Effect of postextubation noninvasive ventilation with active humidification vs high-flow nasal cannula on reintubation in patients at very high risk for extubation failure: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2022;48(12):1751–1759. Doi: 10.1007/S00134-022-06919-3.
37. Huang HW, Sun XM, Shi ZH et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Versus Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Ventilation on Reintubation Rate in Adult Patients After Extubation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med* 2018;33(11):609–623. Doi: 10.1177/0885066617705118.
38. Torrini F, Gendreau S, Morel J et al. Prediction of extubation outcome in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2021;25(1). Doi: 10.1186/S13054-021-03802-3.
39. Thille AW, Coudroy R, Nay MA et al. Beneficial Effects of Noninvasive Ventilation after Extubation in Obese or Overweight Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(4):440–449. Doi: 10.1164/RCCM.202106-1452OC.

40. De Jong A, Bignon A, Stephan F et al. Effect of non-invasive ventilation after extubation in critically ill patients with obesity in France: a multicentre, unblinded, pragmatic randomised clinical trial. *Lancet Respir Med* 2023;0(0). Doi: 10.1016/s2213-2600(22)00529-x.

RECIBIDO:
11 diciembre 2023
APROBADO:
19 enero 2024

Paciente varón de tres años con sibilancias y tos crónica

Three-Year-Old Male with Wheezing and Chronic Cough

Jimena Alexandra Palacios Paredes
<https://orcid.org/0000-0001-5031-1542>
Mohammed Al-humiri
<https://orcid.org/0009-0001-6144-0953>
Carlos Sabogal Rosas
<https://orcid.org/0009-0002-7615-3858>

Jimena Alexandra Palacios Paredes¹, Mohammed Al-humiri²,
Carlos Sabogal Rosas²

1. Actividad privada en cirugía, Lima, Perú.
2. Hospital Arnold Palmer (APH), Servicio de Neumología Pediátrica y Medicina del Sueño, Orlando, Estados Unidos.

AUTOR CORRESPONSAL:

Jimena Alexandra Palacios Paredes. jjimena.2323@hotmail.com

Resumen

Se presenta el caso de un niño de 3 años con diagnóstico de asma, rinitis alérgica, características craneofaciales dismórficas e infecciones respiratorias altas y bajas recurrentes, manejado como asma desde un inicio. Como parte del estudio de comorbilidades, se decide realizar una prueba del sudor que sale en rango intermedio y más tarde se encuentra una mutación, donde se obtiene un resultado positivo para una copia que se asocia a fibrosis quística. Se revisará el caso, así como el diagnóstico, clínica y tratamiento del síndrome metabólico relacionado con el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CRMS).

Palabras clave: regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística, fibrosis quística, asma.

Abstract

We present the case of a 3-year-old boy with a diagnosis of asthma, allergic rhinitis, dysmorphic craniofacial characteristics and recurrent upper and lower respiratory infections, managed as asthma from the beginning. As part of the study of comorbidities, it was decided to carry out a sweat test that came out in the intermediate range and later one mutation was found, where a positive result was obtained for a copy that is associated with cystic fibrosis. The case will be reviewed, as well as the diagnosis, symptoms and treatment of the metabolic syndrome related to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CRMS).

Key words: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, cystic fibrosis, asthma.

Caso Clínico

Paciente varón de 3 años que es referido al servicio de neumología pediátrica para tratamiento de asma no controlada, desencadenada por infecciones respiratorias recurrentes y cambios estacionales. En la actualidad presenta tos nocturna, tos con cambio de clima y con actividades, también padece de congestión nasal intermitente.

Antecedentes de alergia a la proteína de la leche e intolerancia a la lactosa. En casa vive con ambos padres, un hermano de 2 años y cuenta con dos mascotas (perros). Madre fuma en casa. El paciente acude a la guardería.

El peso y la talla están por encima del percentil 80 para su edad y cuenta con un índice de masa corporal (IMC) de 17,4 kg/m². Las inmunizaciones se encuentran al día. Los padres niegan hospitalizaciones previas o visitas a emergencia.

Durante los últimos 4 meses, el paciente recibe como parte de su tratamiento: cetirizina en jarabe de 5 mg/5 ml (5 mg cada 24 horas), propionato de fluticasona HFA 44 mcg (2 puffs cada 12 horas) y salbutamol 90 mcg condicional a sibilancias, tos o dificultad respiratoria.

Al examen físico, presenta funciones vitales estables: temperatura de 36,5° C, frecuencia cardíaca de 125, frecuencia respiratoria de 28, saturación de oxígeno de 96% y presión arterial de 104/60. Asimismo, se aprecia buen estado general, de nutrición e hidratación, y se muestra cooperativo durante la evaluación. A nivel de la cabeza, destacan las características dismórficas craneofaciales, incluyendo orejas de implantación baja. Al examinar el aparato respiratorio, se observa leve distrés, secundario a taquipnea, sin retracciones costales y se auscultan sibilancias espiratorias difusas bilaterales con fase espiratoria prolongada. No se encuentran roncanes, ni crépitos. El resto del examen físico es normal.

Se obtienen dos resultados de la prueba de sudor (estimulado por iontoforesis con pilocarpina, recolectado mediante espiral Macroduct y cloro medido con cloridómetro) en rango intermedio, siendo estos de 35 y 40 mmol/L, respectivamente. En el cultivo de hisopado del aparato respiratorio superior solo crece flora respiratoria y es negativo a patógenos. Como parte de la evaluación, se solicita perfil genético para descartar discinesia ciliar primaria y fibrosis quística. Se obtiene un resultado negativo para el primero; sin embargo, en la prueba de fibrosis quística, el paciente es positivo para una copia de 9T/10TG - 7T/12TG que puede asociarse a esta enfermedad. Asimismo, los resultados de elastasa pancreática fecal son normales (> 200mcg/g).

Adicionalmente, se solicita una radiografía de tórax con vista frontal y lateral, en la que se aprecia hiperinflación, acentuamiento de la trama broncovascular a predominio derecho e infiltrado pequeño en el lóbulo medio derecho compatible con atelectasias. Imagen cardiovascular y estructuras óseas de aspecto normal.

Con estos resultados, el paciente se diagnostica con síndrome metabólico relacionado con el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CRMS) ya que cumple con presentar una mutación del gen CFTR asociada a fibrosis quística y una prueba del sudor con valores intermedios (30 a 59 mmol/L).

Figura 1.

Radiografía de tórax vista anterior



Figura 2.

Radiografía de tórax vista lateral



Discusión

La fibrosis quística es una enfermedad genética que afecta a las glándulas exocrinas y es causada por un defecto en la función del gen regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), con afectación multisistémica, cuya detección temprana ha incrementado desde la implementación del tamizaje neonatal y cuya calidad de vida y supervivencia ha mejorado significativamente gracias al descubrimiento de nuevas terapias.¹

El diagnóstico se basa en una serie de evaluaciones que incluyen: tamizaje neonatal, prueba de sudor, prueba genética y evaluación clínica.²

El tamizaje neonatal consiste en una prueba a partir de una gota de sangre proveniente del talón, que mide los niveles de tripsinógeno inmunorreactivo (producto de la inflamación pancreática prenatal) y cuando da positivo, se asocia a una prueba de ADN. Sin embargo, existen diversos métodos de tamizaje acorde al país; sobre todo en cuanto a la prueba molecular de ADN ya que, a pesar de existir más de 2000 mutaciones del gen CFTR, se suelen usar paneles moleculares que detectan las mutaciones más comunes.³

Por otro lado, es importante considerar que la medición de tripsinógeno no es altamente específica ya que puede elevarse en condiciones como prematuridad, desórdenes gastrointestinales, partos traumáticos, infecciones, entre otras.¹ Un resultado positivo para diagnóstico de fibrosis quística equivale a concentraciones de cloro en sudor ≥ 60 mmol/L; un resultado negativo consiste en valores ≤ 29 mmol/L y valores de 30 a 59 mmol/L se consideran intermedios. En cuanto a la prueba genética, se busca obtener dos mutaciones del gen CFTR para establecer el diagnóstico de fibrosis quística. Por otro lado, la evaluación clínica busca detectar manifestaciones típicas en determinados órganos afectados por la fibrosis quística (sinusitis crónica, infecciones respiratorias bacterianas recurrentes, insuficiencia pancreática exocrina, infertilidad, pobre crecimiento, entre otras).

El término síndrome metabólico relacionado con el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CRMS) es usado para describir a aquellos pacientes que presentan un diagnóstico no concluyente de fibrosis quística.⁴ La definición exacta incluye a aquellos niños que son positivos en el tamizaje neonatal y que cuentan con alguno de los siguientes dos criterios:

- Una prueba de cloro en sudor con valores intermedios (30-59 mmol/L) y una o ninguna mutación causante de fibrosis quística.
- Un cloro en sudor con valores < 30 mmol/L y 2 mutaciones del gen CFTR, siendo al menos una de estas no causante de ningún síntoma físico.⁴

Nuestro paciente cuenta con dos valores de cloro en sudor que se encuentran dentro del rango intermedio (30 – 59 mmol/L) y una mutación del gen CFTR de expresión fenotípica variable, el polimorfismo 7T/12TG.

Existen áreas adyacentes al CFTR conocidas como loci polimórficos y que también pueden alterar la función del receptor (áreas T y TG, por ejemplo); estas áreas se chequean en las pruebas genéticas comerciales. Tener un valor de T menor (ej. 5 o 7) genera mayor alteración en la síntesis de la proteína CFTR, al igual que contar con valores mayores de TG (ej. 12 o 13); de modo que al presentar a un haplotipo como el expuesto (7T/12TG), se considera una mutación patogénica ya que genera una disminución funcional significativa del CFTR. De esta forma, se cumplen los criterios para el diagnóstico de CRMS.⁵

Este diagnóstico puede predisponer a mayor riesgo de presentar problemas en el tracto respiratorio alto y bajo, tracto digestivo y sistema reproductivo; sin embargo, presenta un amplio espectro fenotípico que incluye el ser asintomáticos, presentar manifestaciones clínicas similares a la fibrosis quística o una progresión clínica compatible con fibrosis quística.⁶ En un estudio retrospectivo, se observó una mayor probabilidad de transición a CF en pacientes con cloro en sudor con valores entre 50-59 mmol/L;⁷ sin embargo, no hay biomarcadores que permitan identificar con certeza a aquellos que tienen este riesgo.⁸ Es importante destacar que la gran mayoría de los niños con CRMS se mantienen libres de síntomas durante los primeros años de vida, presentando adecuados índices nutricionales, como nuestro paciente, y función pancreática sin alteraciones.⁹

En cuanto a recomendaciones, pese a que existe riesgo de presentar depleción de sales, no se ha llegado a un consenso sobre su suplementación.¹⁰ Asimismo, debido a que la gran mayoría de pacientes con CRMS tienen suficiencia pancreática, no suelen requerir suplementación de vitaminas liposolubles (a menos que presenten deficiencia). Con respecto a las enfermedades respiratorias, no se recomienda terapia de limpieza de vías aéreas ante ausencia de evidencia clínica o radiológica en enfermedad pulmonar, pero sí las inmunizaciones como la influenza anual y evitar la exposición al humo de cigarro.^{9,11}

En general, no existe un tratamiento específico para el CRMS, recomendaciones definitivas para terapias preventivas, ni un tiempo específico de seguimiento,^{11,12} debido a la variación de la progresión clínica. Sin embargo, se recomienda que, en pacientes asintomáticos, se evalúen frecuentemente en el primer año de vida, para luego ser de manera anual⁹ y más frecuente, dependiendo del estado y evolución.¹¹

Si bien estos pacientes presentan mayor riesgo de problemas respiratorios y/o digestivos,¹³ no es posible determinar con certeza si, en el caso reportado, el diagnóstico de asma es primario o secundario al CRMS, y si predispone a futuro el desarrollo de manifestaciones clínicas de fibrosis quística.

Nuestro paciente con CRMS tiene fenotipo de sibilancias y responde al uso de esteroides inhalados y agonistas beta-2. Se resalta la importancia del seguimiento mediante revaluaciones periódicas ya que los pacientes con CRMS pueden presentar deficiente crecimiento o ganancia de peso, heces blandas y grasosas, dolores abdominales intensos, infecciones pulmonares frecuentes y constipación, tos o sibilancias de más de dos semanas de duración.^{4,14} Se incrementa la dosis de propionato de fluticasona HFA y presenta una respuesta clínica favorable durante la próxima visita.

El caso presentado deja la enseñanza de que en pediatría siempre es importante considerar diagnósticos diferenciales y buscar comorbilidades asociadas a la patología diagnosticada, sobre todo en cuanto a asma no controlada.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: JAPP: conceptualización del proyecto, escritura, redacción. MA: conceptualización del proyecto, escritura. CSR: conceptualización del proyecto, escritura, supervisión.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

1. Broaddus VC, Ernst JD, King TE et al. Cystic Fibrosis. In: Murray & Nadel's textbook of Respiratory Medicine. 7th ed. Elsevier. Philadelphia, 2022; Vol. 2, pp. 985-987.
2. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjilias D et al. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2020;19(3):344-354. Doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
3. Abou Tayoun AN, Tunkey CD, Pugh TJ et al. A comprehensive assay for CFTR mutational analysis using next-generation sequencing. *Clin Chem* 2013;59(10):1481-8. Doi:10.1373/clinchem.2013.206466
4. CFTR-related metabolic syndrome (CRMS) Cystic Fibrosis Foundation. [Internet]. [Consultado 23 jul 2023]. Disponible en: <https://www.cff.org/intro-cf/cftr-related-metabolic-syndrome-crms>
5. Cuppens H, Cassiman J. CFTR mutations and polymorphisms in male infertility. *Int J Androl* 2004;27(5):251-256. Doi: 10.1111/j.1365-2605.2004.00485.x.
6. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome and cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis. *J Pediatr* 2017;181:45-51. Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.066
7. Bauer SE, Wesson M, Oles SK, Ren CL. Outcomes of repeat sweat testing in Cystic Fibrosis Newborn Screen positive infants. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(6):1521-1526. Doi: 10.1002/ppul.25296
8. Terlizzi V, Mergni G, Centrone C, Festini F, Taccetti G. Trend of sweat chloride values in a cohort of patients carrying CFTR mutations of varying clinical consequence: Is there a risk of increasing sweat chloride over time? *Pediatr Pulmonol* 2020;55(5):1089-93. Doi: 10.1002/ppul.24721
9. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* 2009;155(6):155-156. Doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.003
10. Terlizzi V, Claut L, Tosco A et al. A survey of the prevalence, management and outcome of infants with an inconclusive diagnosis following newborn bloodspot screening for cystic fibrosis (CRMS/CFSPID) in six Italian centres. *J Cyst Fibros* 2021;20(5):828-34. Doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.015
11. Munck A, Mayell SJ, Winters V et al. Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2015;14(6):706-13. Doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.001
12. Ooi CY, Sutherland R, Castellani C et al. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *BMC Pediatrics* 2019;19(1). Doi: 10.1186/s12887-019-1756-4
13. Meléndez-Montañez JM, De Jesús-Rojas W. CFTR-related metabolic syndrome: Genetic variants increasing pancreatitis risk in the pediatric Puerto Rican population. *Children* 2023;10(2):280. Doi: 10.3390/children10020280
14. Arkansas Cystic Fibrosis Care Center (ACFCC). [Internet]. [Consultado 9 ene 2024]. Disponible en: <https://arkansascf.com/care-giver/handouts-crms>

RECIBIDO:
11 diciembre 2023
APROBADO:
7 febrero 2024

Sarcoma folicular de células dendríticas mediastinal: primer reporte de caso en Costa Rica

Mediastinal Follicular Dendritic Cell Sarcoma: First Case Report in Costa Rica

Carlos Pabón Páramo
<https://orcid.org/0000-0002-8022-6936>
Randall Angulo Bolaños
<https://orcid.org/0000-0001-9373-7746>
Randall Rojas Varela
<https://orcid.org/0000-0001-6986-2088>

Carlos Pabón Páramo¹, Randall Angulo Bolaños¹, Randall Rojas Varela²

1. Universidad de Costa Rica, Radiología e Imágenes Médicas, convenio Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.
2. Hospital México, Servicio de Radiología, San José, Costa Rica.

AUTOR CORRESPONSAL:

Carlos Pabón Páramo. Correo electrónico drpabonparamo@gmail.com

Resumen

El sarcoma folicular de células dendríticas (SFCD) es una neoplasia maligna rara derivada de las células dendríticas foliculares. Ha sido clasificado, dadas sus características inmunohistoquímicas, como parte del grupo de los sarcomas, donde representa un porcentaje menor al 1%. Actualmente, existen menos de 1.000 reportes en la literatura a nivel mundial, lo cual plantea una dificultad no sólo diagnóstica, siendo confundido frecuentemente con neoplasias de tipo linfóide; sino también terapéutica al no existir un claro consenso sobre su manejo definitivo. Esta revisión de caso clínico describe el primer caso reportado de SFCD en Costa Rica.

Palabras clave: sarcoma de células dendríticas foliculares, células dendríticas, sarcoma, neoplasias del mediastino, radiología.

Abstract

Follicular dendritic cell sarcoma (SFCD) is a rare malignant neoplasm derived from follicular dendritic cells, which has been classified, given its immunohistochemical characteristics, as part of the group of sarcomas, where it represents less than 1%. Currently, there are less than 1000 reports in the literature worldwide, which generates a difficulty not only in diagnosis, being frequently confused with lymphoid type neoplasms; but also, as therapeutic as there is no clear consensus on its definitive management. This clinical case review describes the first reported case of SFCD in Costa Rica.

Key words: follicular dendritic cell sarcoma, dendritic cell, sarcoma, mediastinal neoplasms, radiology.

Introducción

El sarcoma folicular de células dendríticas (SFCD), descrito por primera vez en el año 1986 en una serie de cuatro casos clínicos,^{1,2} es una neoplasia de bajo grado derivada de las células dendríticas foliculares (CDF). Se ubican usualmente en los folículos linfoides primarios y secundarios, y funcionan como células accesorias no fagocíticas del sistema linfóide en el proceso de captura y presentación de antígenos e inmunocomplejos.^{3,4} Su diagnóstico es retador, aproximadamente 50% de los casos son mal diagnosticados como carcinomas indiferenciados,⁵ linfomas de células grandes, sarcomas fusocelulares, variantes de melanoma, entre otros.⁶ Se contabilizan

zaron, al año 2021, únicamente 809 casos publicados en toda la literatura escrita en idioma inglés, y corresponden al 0,4% de todos los sarcomas de tejidos blandos del cuerpo.³ Entre el año 1986 y 2021, de los 809 casos reportados a nivel mundial, únicamente 42 tenían origen mediastinal,⁷ siendo este caso el primero publicado en Costa Rica.

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 36 años, asmática, obesa, residente de un barrio urbano del gran área metropolitana costarricense, quien acudió al servicio de emergencias en enero 2023, por un cuadro de tos seca con una duración de 4 semanas de evolución, sin síntomas acompañantes y sin nexo epidemiológico. A pesar de utilizar agonistas beta adrenérgicos y antitusígenos, la tos fue persistente.

Al realizar el abordaje inicial, presentó signos vitales dentro de límites normales y no se encontraron hallazgos relevantes al examen físico. En los exámenes de laboratorio iniciales, el hemograma y química sanguínea no mostraron alteraciones. La radiografía posteroanterior de tórax (Figura 1) registró una masa mediastinal derecha redondeada, bien delimitada, con densidad de tejido blando y con un diámetro aproximado de 9 cm, proyectada en la topografía de la ventana aortopulmonar, la cual produjo compresión de la vía aérea principal y generó desplazamiento de la tráquea hacia la derecha. En la proyección lateral (Figura 2), se visualizó ocupación del espacio retroesternal, lo que confirmó su ubicación en mediastino anterior.

Figura 1.

Radiografía posteroanterior de tórax prequirúrgico.



Figura 2.

Radiografía lateral de tórax prequirúrgico.



Figura 3.

Tomografía contrastada de tórax, reconstrucción en plano axial.

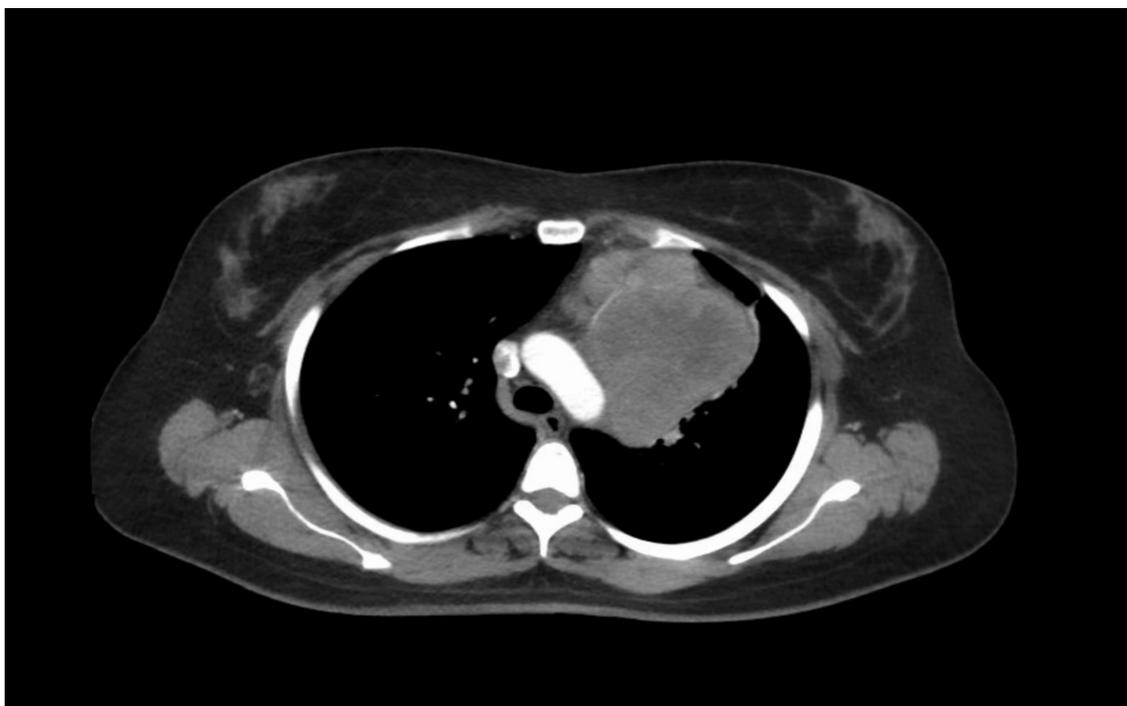
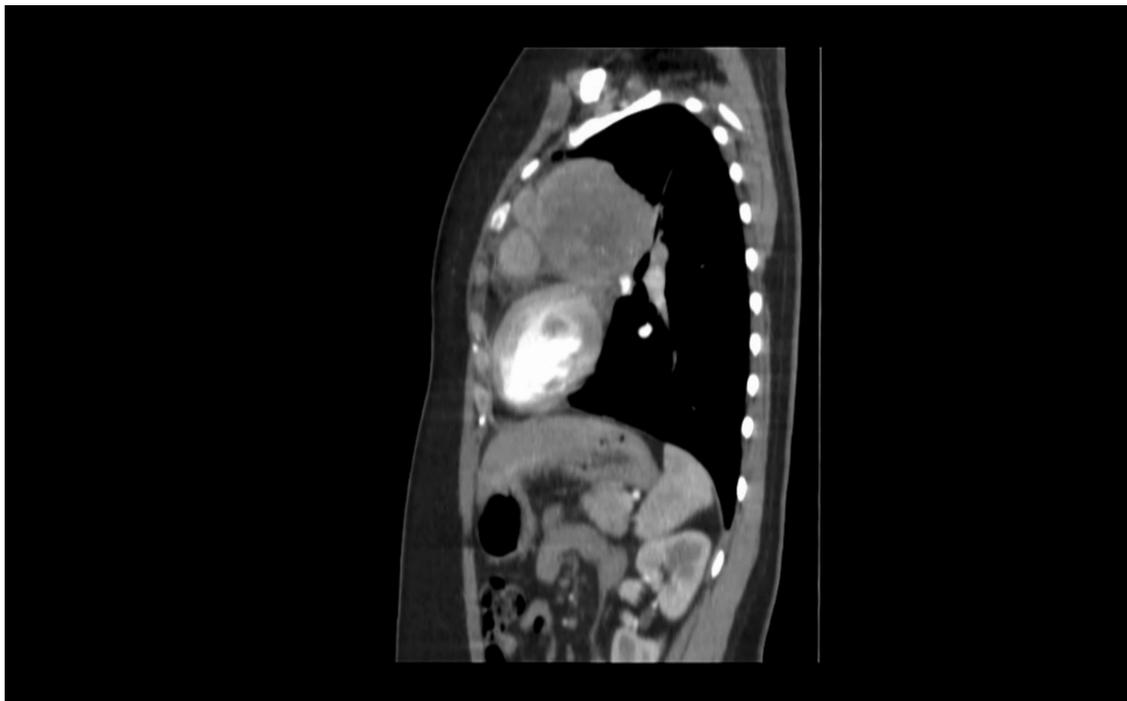


Figura 4.

Tomografía contrastada de tórax, reconstrucción en plano sagital.



En la tomografía computarizada de tórax con medio de contraste intravenoso (Figuras 3 y 4), se reportó la presencia de dos masas en la ventana aorto pulmonar de 86 x 75 mm y de 41 x 36 mm, con 4 lesiones nodulares satélites la mayor de 28 mm; se concluyó que las mismas, en el contexto del grupo etario de la paciente, deberían ser consideradas como linfoma o timoma, sin descartar tumores germinales como posibilidades diagnósticas.

Se realizó la tipificación histológica de la masa mediante biopsia percutánea con aguja gruesa guiada por ultrasonido, con resultados no concluyentes en ese momento. Se realizó un segundo tiempo de biopsia mediante cirugía torácica mínimamente asistida por video (VATS), la cual también fue no concluyente. Sin embargo, se realizó un amplio panel de inmunohistoquímica que evidenció que las células fueron negativas para los siguientes marcadores: TdT, pancitoqueratina, p63, EMA, CD34, S100, actina de músculo liso, desmina, CD30, MUC4 y ALK, por lo que se descartó la posibilidad de origen de estirpe neural, músculo liso y esquelético, procesos linfoproliferativos, tumores miofibroblásticos, melanoma y timoma.

Como última opción diagnóstica y terapéutica, la paciente fue sometida a biopsia excisional por toracotomía, la pieza quirúrgica completa fue analizada, lo que resultó en tejido fibroadiposo con proliferación mesenquimal fusocelular, compuesto por células dispuestas en estroma colagenoso, con presencia intrínseca de células inflamatorias. Finalmente, la correlación inmunohistoquímica concluyó, dados sus patrones de positividad, que la masa era concordante con un sarcoma de células dendríticas foliculares encapsulado.

Discusión

El SFCD se caracteriza por ser de localización intra o extranodal,⁵ pudiendo afectar prácticamente cualquier área anatómica, siendo más frecuente la localización extranodal en un 79,4%, a nivel de hígado, bazo, tracto gastrointestinal, amígdalas/adenoides y mediastinal, entre otras, en dicho orden de frecuencia. El compromiso intranodal, aproximadamente 15% de los casos, predomina en la región abdominal, axilar y cervical.⁷

Estas neoplasia afectan generalmente a adultos (edad promedio 43-49 años), siendo muy raras en poblaciones pediátricas; no presentan predilección por género y usualmente debutan como una masa solitaria, de crecimiento lento, dolorosa o no dolorosa,^{5,7,8} asociándose a otros síntomas de acuerdo con su localización,⁹ por ejemplo, dolor epigástrico, sensación de plenitud gástrica, fiebre, pérdida de peso, entre otros, en los casos de aparición intrabdominal.⁶ Los síntomas constitucionales no son típicos, sin embargo, se han reportado en algunos casos asociados a enfermedad de Castleman y amiloidosis secundaria.¹⁰

El proceso por el cual las CDF desarrollan potencial neoplásico aún no está claro, no se ha identificado una mutación o translocación universal. Sin embargo, se asocia con inestabilidad cromosómica generalizada, junto con la desregulación de la progresión del ciclo celular y la evasión inmune. Algunos casos albergan mutaciones de BRCA2, amplificación de MDM2 o expresan el receptor de somatostatina 2A y, a pesar de estar clasificados como sarcoma, casi todos los casos de SFCD sobre expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un marcador típico de neoplasias epiteliales.^{7,11,12}

La sospecha diagnóstica se apoya tanto en el cuadro clínico como en estudios por imágenes, principalmente la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET); sin embargo, el estudio citológico, la biopsia con aguja gruesa y la excisión completa, así como la inmunohistoquímica, son necesarias para distinguir el SFCD de otras neoplasias sarcomatosas.^{6,13}

Entre los hallazgos histológicos característicos se presentan células con una disposición fusiforme, bordes celulares indistintos y un fondo de linfocitos dispersos entre las células neoplásicas. (Figura 5)¹³ Respecto a los marcadores de inmunohistoquímica, dado su origen mesenquimatoso, los principales asociados al SFCD son el CD21, (Figura 6) CD23 y CD35, así como una insignificante tinción con S-100 característica.^{7,13,14,15}

Figura 5.

Tinción con hematoxilina y eosina que muestra células fusiformes con núcleos ovalados y cromatina vesicular, sobre un fondo de linfocitos entremezclados. Extraída de Ong-Hua Q, Qin X, Ya-Jia G, Jian W, Xiao-Yuan F. Imaging findings of follicular dendritic cell sarcoma: Report of four cases. Korean J Radiol 2011;12(1):122. Doi: 10.3348/kjr.2011.12.1.122

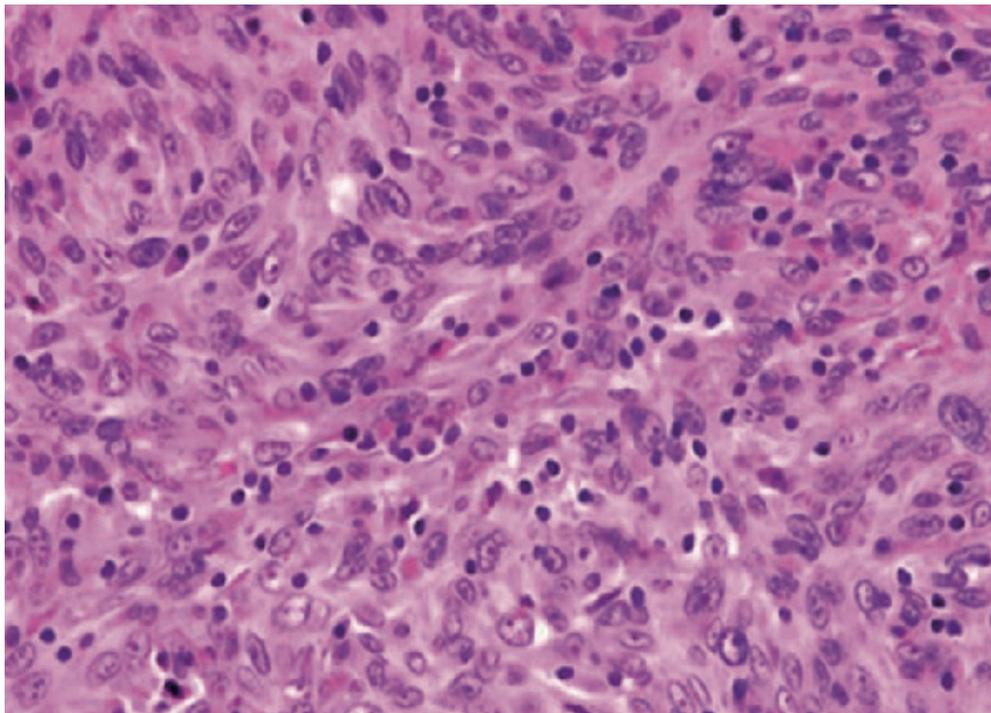
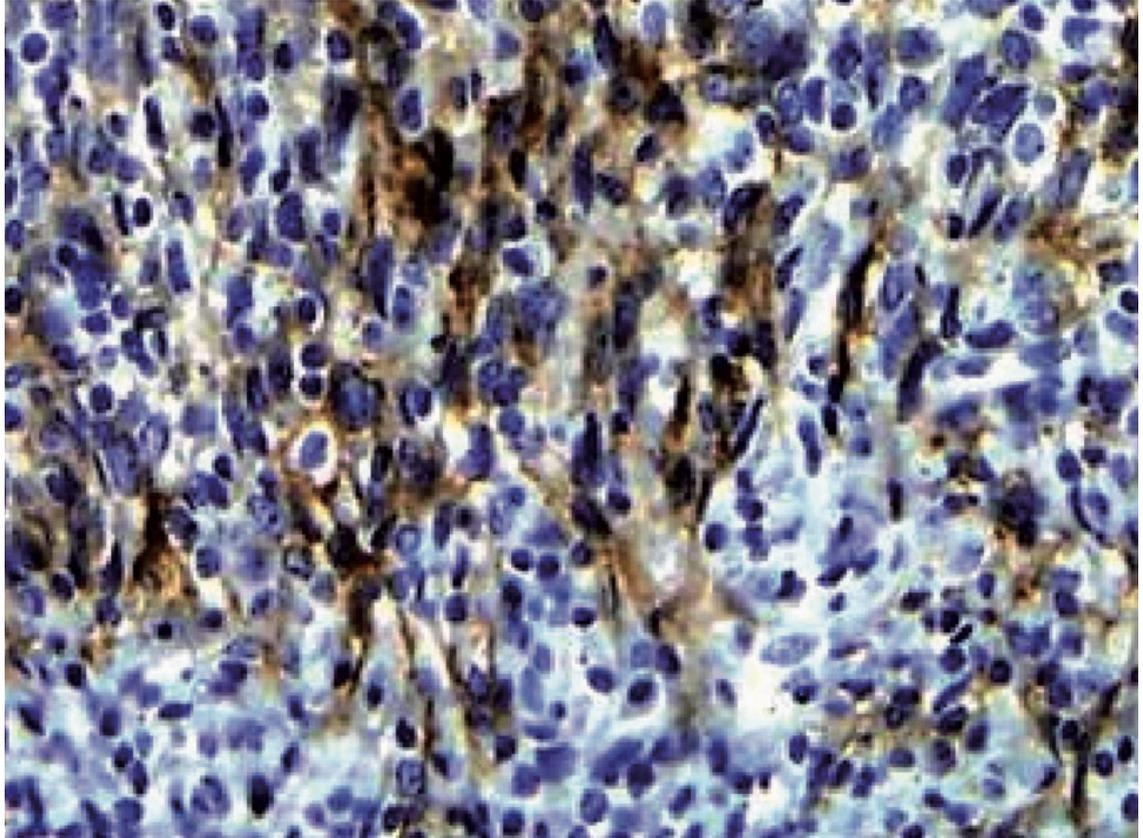


Figura 6.

Tinción de membrana positiva con anticuerpo anti CD21. Extraída de Ong-Hua Q, Qin X, Ya-Jia G, Jian W, Xiao-Yuan F. Imaging findings of follicular dendritic cell sarcoma: Report of four cases. Korean J Radiol 2011;12(1):122. Doi: 10.3348/kjr.2011.12.1.122



Dada la baja incidencia del SFCD y de bibliografía publicada al respecto, aún en la actualidad se dificulta establecer recomendaciones óptimas de manejo. En los casos de enfermedad localizada, la resección quirúrgica es el estándar de oro y no se ha demostrado aún un papel claro de la terapia adyuvante como radioterapia o quimioterapia. Cuando la cirugía no es una opción viable, o en casos de enfermedad recurrente o refractaria, se han considerado opciones como radioterapia o quimioterapia sistémica, sin embargo, su eficacia no está claramente establecida.^{11,16}

En el caso clínico expuesto en este artículo, posterior a la realización de la biopsia excisional por toracotomía, la posibilidad de utilizar radioterapia como terapia complementaria fue discutida por comité multidisciplinario y se llegó al consenso de la aplicación de 30 ciclos de radioterapia de consolidación, en un periodo de 6 semanas. A la fecha de la presentación de este manuscrito, la paciente se encuentra en un posoperatorio de 9 meses, libre de recurrencia de la enfermedad; entre las principales secuelas se documentan únicamente la presencia de parálisis hemidiafragmática izquierda y disfonía, en probable relación con lesión residual del X par craneal y rama laríngea recurrente (Figuras 7 y 8).

Figura 7.

Radiografía posteroanterior de tórax postquirúrgico.

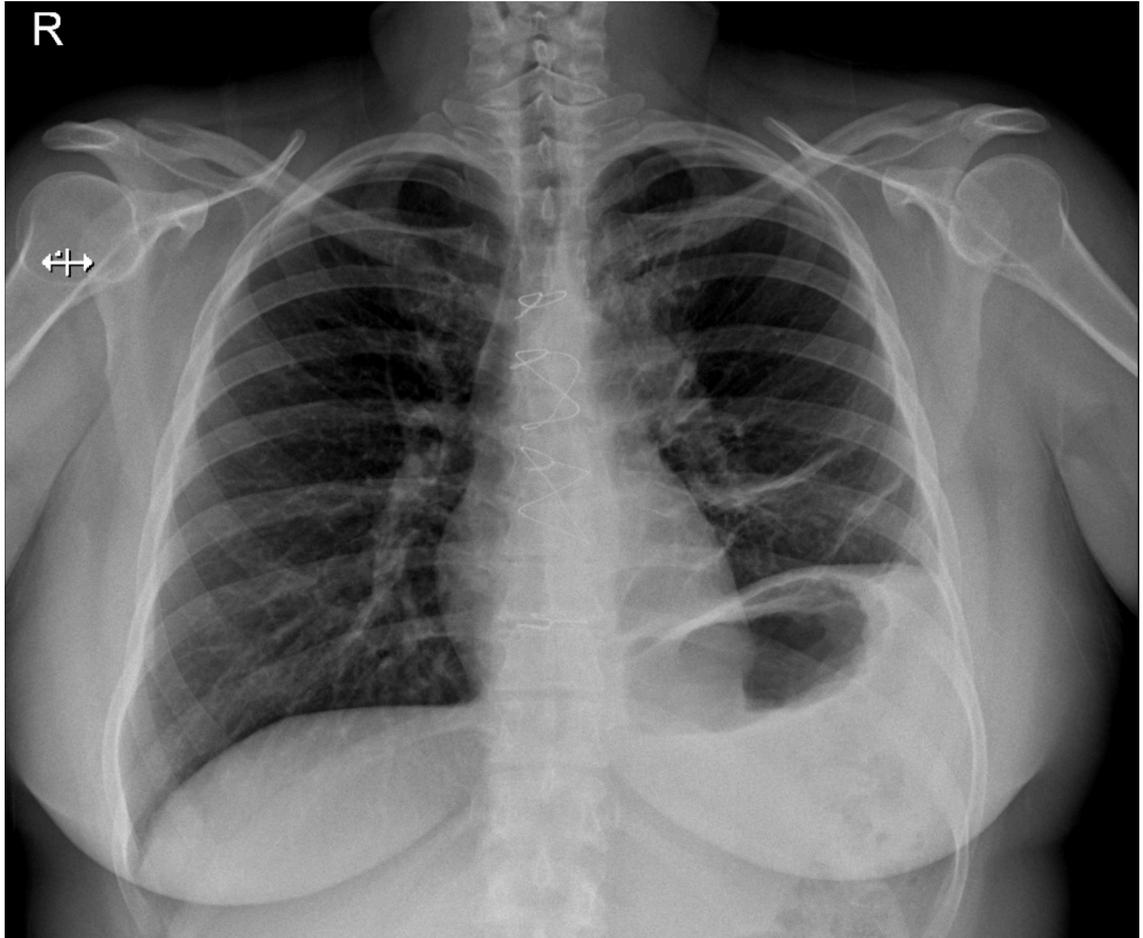


Figura 8.

Radiografía lateral de tórax postquirúrgico.



Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: CPP: administración del proyecto; análisis formal; conceptualización; escritura, revisión y edición; investigación; metodología; redacción - borrador original; visualización. RAB: administración del proyecto; análisis formal; conceptualización; escritura, revisión y edición; investigación; metodología. RRV: administración del proyecto, análisis formal, recursos, supervisión.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Ilonen IK, Meltzer AJ, Ellozy S, Bains MS, Huang J. Follicular dendritic cell sarcoma of the chest. *Ann Thorac Surg* 2022;113(4):e263–6. Doi: [10.1016/j.athoracsur.2021.05.064](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.05.064)
2. Monda L, Warnke R, Rosai J. A primary lymph node malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation. A report of 4 cases. *Am J Pathol* 1986;122(3):562–72.
3. Mao S, Dong J, Wang Y, Zhang C, Dong A, Shen J. Follicular dendritic cell sarcomas: CT and MRI findings in 20 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2021;216(3):835–43. Doi: [10.2214/ajr.19.22759](https://doi.org/10.2214/ajr.19.22759)
4. Wang L, Xu D, Qiao Z, Shen L, Dai H, Ji Y. Follicular dendritic cell sarcoma of the spleen: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016;12(3):2062–4. Doi: [10.3892/ol.2016.4826](https://doi.org/10.3892/ol.2016.4826)
5. Pang J, Mydlarz WK, Gooi Z et al. Follicular dendritic cell sarcoma of the head and neck: Case report, literature review, and pooled analysis of 97 cases: Follicular dendritic cell sarcoma literature review. *Head Neck* 2016;38(S1):E2241–9. Doi: [10.1002/hed.24115](https://doi.org/10.1002/hed.24115)
6. Bertelli Pucho JL. Sarcoma de células dendríticas foliculares: una entidad poco frecuente. *Rev Argent Cir* 2018;110(1):43–5. Doi: [10.25132/raac.v110.n1.1298.es](https://doi.org/10.25132/raac.v110.n1.1298.es)
7. Facchetti F, Simbeni M, Lorenzi L. Follicular dendritic cell sarcoma. *Pathologica* 2021;113(5):316–29. Doi: [10.32074/1591-951x-331](https://doi.org/10.32074/1591-951x-331)
8. Leipsic JA, McAdams HP, Sporn TA. Follicular dendritic cell sarcoma of the mediastinum. *AJR* 2007;188(6):W554–6. Doi: [10.2214/ajr.04.1530](https://doi.org/10.2214/ajr.04.1530)
9. Sosa-Luis AS, Gutiérrez-Quiroz CT, Espinosa-Zúñiga F, Meléndez-Mena DE, Montiel-Jarquín AJ, Loría-Castellanos J. Sarcoma de células dendríticas foliculares. Informe de un caso. *Cir Cir* 2021;89(4):538–41. Doi: [10.24875/CIRU.20000083](https://doi.org/10.24875/CIRU.20000083)
10. Kairouz S, Hashash J, Kabbara W, Mchayleh W, Tabbara IA. Dendritic cell neoplasms: An overview. *Am J Hematol* 2007;82(10):924–8. Doi: [10.1002/ajh.20857](https://doi.org/10.1002/ajh.20857)
11. Jacobsen E, Gounder MM. Follicular dendritic cell sarcoma. UpToDate. [Internet]. [Consultado 1 ago 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/follicular-dendritic-cell-sarcoma/print>
12. Jiménez-Heffernan JA, Díaz Del Arco C, Agrados M. A cytological review of follicular dendritic cell-derived tumors with emphasis on follicular dendritic cell sarcoma and unicentric Castleman disease. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(2):406. Doi: [10.3390/diagnos-tics12020406](https://doi.org/10.3390/diagnos-tics12020406)
13. Long-Hua Q, Qin X, Ya-Jia G, Jian W, Xiao-Yuan F. Imaging findings of follicular dendritic cell sarcoma: Report of four cases. *Korean J Radiol* 2011;12(1):122. Doi: [10.3348/kjr.2011.12.1.122](https://doi.org/10.3348/kjr.2011.12.1.122)
14. Xu L, Ge R, Gao S. Imaging features and radiologic-pathologic correlations of inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell sarcoma. *BMC Med Imaging* 2021;21(1). Doi: [10.1186/s12880-021-00584-6](https://doi.org/10.1186/s12880-021-00584-6)
15. Xu H, Chen B, Jiang C, Yang Z, Wang K. Follicular dendritic cell sarcoma in the right chest wall: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(35):e21935. Doi: [10.1097/md.00000000000021935](https://doi.org/10.1097/md.00000000000021935)
16. Valero Liñán AS, Honguero Martínez AF, Rombolá CA, Jiménez López J, León Atance P. Un tumor de mediastino anterior poco frecuente: sarcoma de células dendríticas foliculares en el seno de la enfermedad de Castleman. *Cir Esp* 2012;90(1):58–9. Doi: [10.1016/j.ciresp.2010.06.016](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.06.016)

RECIBIDO:
12 enero 2024
APROBADO:
9 febrero 2024

Propuestas del Comité de Educación ALAT para la ejecución de su plan estratégico 2021-2026

Proposals from the ALAT Education Committee for the Execution of its 2021- 2026 Strategic Plan

Juan Carlos Vázquez García
<https://orcid.org/0000-0002-0879-1324>
Gustavo Zabert
<https://orcid.org/0000-0001-9937-4464>
Laura Gochicoa-Rangel
<https://orcid.org/0000-0003-3009-5867>
Ricardo A. Gómez Tejada
<https://orcid.org/0000-0001-9233-5702>

Juan Carlos Vázquez García¹, Gustavo Zabert², Laura Gochicoa Rangel³, Ricardo Gómez Tejada⁴

Comité de Educación ALAT (2022-2025).

AUTOR CORRESPONSAL:

Ricardo Gómez Tejada. Correo electrónico ryagomeztejada@gmail.com

A los Editores

La Asociación Latinoamericana de Tórax, en oportunidad del 25° aniversario de su fundación,¹ revisó y actualizó su plan estratégico institucional² que fue definido como “Los diez mandamientos para el quinquenio 2021–2026”.³ En este documento se plasmó la redefinición de la Misión y Visión institucional y se actualizaron los objetivos de los 5 pilares institucionales (integración y pertenencia de sus miembros, educación y extensión, investigación, políticas públicas y relaciones internacionales). En los objetivos estratégicos 1 y 7 se define la integración del Comité de Educación y la creación de la Academia ALAT con académicos de la especialidad de los países miembros.

El 16 de agosto de 2022, luego del correspondiente proceso selectivo de sus miembros, el Comité Ejecutivo 2022–2024 dejó formalmente constituido el Comité de Educación de ALAT. El presente reporte es el trabajo conjunto del Comité de Educación con el Comité Ejecutivo en funciones, el cual fue presentado a los miembros en sesión plenaria durante el 16° Congreso ALAT, Punta Cana, 2023.

Objetivo prioritario 1

Desarrollar recomendaciones para la formación y la educación continua de profesionales de la salud de América Latina dirigidas al desarrollo de competencias en medicina respiratoria.

Estrategias

- 1.1. Generación de información sobre el estado de la formación y la educación continua de los profesionales de la salud respiratoria en América Latina.
- 1.2. Integración de un censo de centros de formación de especialistas y de profesionales docentes de medicina respiratoria de América Latina.
- 1.3. Creación de un Consejo de Educación, o Academia ALAT, con miembros referentes de todos los países socios de ALAT bajo la tutela del Comité de Educación.
- 1.4. Desarrollo de un currículum mínimo para los programas de formación de las especialidades médicas en medicina respiratoria en América Latina, a través de puntos de acuerdo y consensos de competencias (“Tuning LATAM de Medicina Respiratoria”).

Objetivo prioritario 2

Desarrollar actividades educativas dirigidas a la formación docente para profesionales de la salud respiratoria de América Latina.

Estrategias

- 2.1. Desarrollo de un programa de educación en formación docente para especialistas en medicina respiratoria de la región latinoamericana.
 - Propuestas de temas de educación médica en los congresos ALAT.
 - Creación de un seminario permanente de educación (ALAT con otras instituciones).
 - Gestión para el desarrollo de un diplomado de educación médica (ALAT con otras instituciones).
- 2.2. Promoción de programas universitarios de formación en educación para profesionales de la salud.

Objetivo prioritario 3

Apoyar a los Departamentos Científicos e iniciativas ALAT en sus actividades educativas a través de la regulación y la colaboración dirigida a profesionales de la salud y a la población general.

Estrategias

- 3.1. Desarrollo de programas de educación continua para especialistas basados en la adquisición de competencias en colaboración con instituciones o centros universitarios de América Latina (cursos estandarizados enfocados en habilidades específicas, como espirometría, DLCO y otros).
- 3.2. Apoyo para el fortalecimiento y la consolidación del curso MECOR con fines de formación de investigadores en América Latina.
- 3.3. Gestión para la creación de diplomados de competencias clínicas específicas para especialistas de medicina respiratoria.
- 3.4. Fortalecimiento de la oferta educativa relacionada con las enfermedades respiratorias a otros profesionales médicos y de la salud (sesiones, simposios, webinars, cursos temáticos; en congresos o en línea).
- 3.5. Gestión y administración de becas de corto y largo plazo en centros especializados a nivel regional y mundial.
- 3.6. Desarrollo de procesos y plataformas de orientación para la formación profesional y educación continua para miembros de ALAT.
- 3.7. Gestión de guías de práctica clínica y educativas, dirigida al desarrollo, disseminación, aplicación e implementación.
- 3.8. Publicación de proyectos de educación de alta calidad en nuestra revista RESPIRAR.
- 3.9. Fortalecimiento de la relación con asociaciones de pacientes nacionales o latinoamericanos (asma, EPOC, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis quística y otras).
- 3.10. Desarrollo de canales de comunicación sobre la salud respiratoria a través de las redes sociales para llegar al público en general, a los pacientes y sus cuidadores en particular.

La constitución del comité de educación de ALAT da inicio efectivo a uno de sus objetivos fundacionales. La tarea de nuestro primer año de gestión fue delinear los objetivos necesarios para gestar las bases de trabajo propuesto para el lustro que concluye en 2026. El alcance de los objetivos será una acción conjunta por todos los actores de la comunidad ALAT y todos los interesados o *stakeholders*.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: todos los autores contribuyeron de manera equitativa. Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

1. Torres-Duque CA, Casas A, Zabert G, Jardim JR, Celli B, Rodríguez-Roisin R. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT): 30 años de historia. Arch Bronconeumol 2020;56(7): 413–415. Doi: 10.1016/j.arbres.2020.02.005
2. Casas A, Montes M, Oca D et al. Estrategia de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Los diez objetivos estratégicos para su desarrollo en el quinquenio 2016-2020. Arch Bronconeumol 2016; 52(7), 402–405. Doi: 10.1016/j.arbres.2016.05.010
3. Cohen M, Casas A, Zabert GE. et al. Actualización del Plan Estratégico de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). «Los diez mandamientos para el quinquenio 2021-2026». Arch Bronconeumol 2021; 57(10), 617–620. Doi: 10.1016/j.arbres.2021.05.028.

