



Respirar

REVISTA CIENTÍFICA

Asociación Latinoamericana de Tórax [ALAT]

Edición Trimestral



ALAT

Presidente

Dr. Adrián Rendón • MÉXICO

Vice Presidente:

Dra. Lorena Noriega • PANAMÁ

Secretario Ejecutivo

Dr. Abelardo Elizondo • MÉXICO

Tesorero

Dra. Susana Luhning • ARGENTINA

Presidente pasado

Dr. Francisco Arancibia • CHILE

Editores en Jefe

Dr. Carlos Luna, Dr. Francisco Arancibia

Editores adjuntos

Dra. Lorena Noriega-Aguirre, Dr. Rogelio Pérez Padilla,

Dr. Carlos Arturo Torres-Duque, Dr. Gustavo Zabert

Cordinadora Editorial - Secretaria de redacción

Lic. Mercedes Cavallero

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)

Mark Cohen (Guatemala, Guatemala)

Alejandro Díaz (Boston, MA, USA)

Laura Gochicoa (CDMX, México)

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)

Antonio Torres (Barcelona, España)

Servio Tulio Torres (Guatemala, Guatemala)

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 2026; 18(1): 1-378

respirar@alatorax.org | web@alatorax.org

www.alatorax.org

ISSN 2953-3414

Contenido

EDITORIAL

Por una infancia y niñez sin tabaco ni nicotina

Dr. J. Rogelio Pérez-Padilla

5

ORIGINALES

Abordaje del tabaquismo en niños y adolescentes: cómo diagnosticar, prevenir y tratar

Iván Francisco Álvarez Orozco, Lydiana Ávila De Benedictis, Harold J. Farber, Laura Graciela Gochicoa Rangel, Gustavo Enrique Zabert, Florisel Almonte Mora, Nidia Milena Villamil Osorio, Justino Regalado Pineda, Francisco Arancibia

7

Definición de asma leve en Argentina: consenso de expertos por método Delphi

Daniel L. Carlés, Enrique M. Barimboim, Nicolás G. Douglas-Nazareno, M. Cristina Ortiz, Pedro L. Grabre

47

Características clínicas, patológicas y moleculares de los pacientes con cáncer primario de pulmón atendidos en el centro de experticia en oncología torácica de la Fundación Neumológica Colombiana

Lucia C. Silva-Cala, Nadia J. Proaños, Diana Rivera, Henry Alexander-Vargas, Lucia C. Viola-Muñoz

59

Pleuroscopía como método diagnóstico en pacientes con biopsia pleural cerrada previa sin resultados concluyentes

Max Small Mauro, Jorge Raúl Mendoza Fabian

76

Curva flujo-volumen espirométrica. ¿Es confiable su análisis visual para la detección de obstrucción en maniobras limítrofes para FEV1/FVC?

Gonzalo-Luis Santiago, Enrique-Mauricio Barimboim

82

Valores de referencia para la prueba de caminata de 6 minutos en población adulta sana del Ecuador

M. Belén Noboa-Sevilla, Washington D. Arias-Calvache, Santiago Cadena-Mosquera, Rodrigo Torres-Castro, Matías Otto-Yáñez

91

Evaluación clínica y medición de las presiones traqueales en la toma de decisiones durante el proceso de decanulación en pacientes adultos. Estudio de concordancia

Santiago Bramardi, M. Micaela Schmidhuber, M. Belén Verzeniassi, Camila Lemarchand, Agustina M. Berón, Emilia Maniás, Zahira A. Zaher, Constanza I. Guisoli, Pablo S. Coria, Paulina E. Ezcurra, Sergio A. Terrasa, Silvina Dell'Era

103

Midiendo el sueño: el papel del IMC, circunferencia de cuello y sexo en la severidad de la apnea obstructiva del sueño

Milicen Ruiz, Alina Fernandez-Genao, Camila M. Martínez-Marte, Gabriel Smester

114

Registro latinoamericano de pacientes con Enfermedad Pulmonar Post-Tuberculosis: análisis de las condiciones clínicas, función pulmonar, calidad de vida y rehabilitación. Estudio multicéntrico

Sandra J. Inwentarz, Giovanni B. Migliori, Manuel E. Espinoza-Hernández, Fernanda Bornengo, Jimena L. Falco, Carlos Peña-Martinetti, María A. Blanco-Gallardo, Edwin Herrera-Flores, Suyapa Sosa, Mabel Rivas, Dora Hasang, Paula Fernández-Estrella, Yanet De Sosa-Márquez, Félix Llanos-Tejada

124

Análisis epidemiológico de las muertes infantiles por infecciones respiratorias y la influencia de los factores socioeconómicos	149
Nikolas L. Coda-Dias, Alan Braga de Lima, João V. Benfica-Paulino, Wellintom Pereira de Souza, Rayssa Lopes de Souza, Stefan Vilges de Oliveira, Wallisen T. Hattori	
Enfermedad neumocócica invasiva en adultos hospitalizados: estudio de costos directos en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires	164
Martín Sivori, Daniel Pascansky, Soledad Prigioni, Laura González, Marcela Mancuso, Adriana Tarzio	
REVISIONES	
¿La EPOC y sus exacerbaciones tienen un real impacto sobre la salud cardio y cerebrovascular? ¿Este impacto es modificable?	172
Ramon Rojas, Martín Sivori, Andres Echazarreta, Miguel Penizzotto, Dario Rey	
Fisiopatología y relevancia clínica de los monocitos en la fibrosis pulmonar idiopática: revisión narrativa	185
Juan Pablo Camargo Mendoza	
CASOS CLÍNICOS	
Reporte del primer caso de tuberculosis pulmonar infantil diagnosticado mediante el Xpert® MTB/RIF Ultra en heces	199
Grechen García-León, Gladys Abreu-Suárez, Misleidis Sardiñas-Aragón, M. Rosarys Martínez-Romero, Lilian M. Mederos-Cuervo, Danella Malberty-Cureaux, Raúl Díaz-Rodríguez, Belkis Ramos-Jiménez	
Enfermedades no tan huérfanas: fibroelastosis pleuropulmonar, un desafío diagnóstico	204
Agustina Torres-Vergueiras, Martha I. Rodríguez, Santiago Wainer, Luciana Romero, Verónica Torres-Esteche	
Enfermedad de Goodpasture, un diagnóstico alternativo	212
Guillermo Besteiro	
CARTA AL EDITOR	
Consenso ALAT-SEPAR sobre exacerbaciones de asma: la respuesta a una necesidad no cubierta	218
Ana María Stok, Francisco Álvarez-Gutiérrez, Lilian Ballini, Marina Blanco-Aparicio, Francisco Casas-Maldonado, Carmen Cano, Patricia Fernández, Gabriel García, Alicia Padilla-Galo, Vicente Plaza, Ignacio Zabert, José Gregorio Soto-Campos	

EDITORIAL

RECIBIDO: 7 febrero 2026

ACEPTADO: 12 febrero 2026

Por una infancia y niñez sin tabaco ni nicotina

For a Childhood and Infancy Free of Tobacco and Nicotine**Dr. J. Rogelio Pérez-Padilla** 

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México

Autor correspondal:J. Rogelio Pérez-Padilla: perezpad@gmail.com

La exposición al humo del tabaco y a la nicotina en niños y adolescentes jóvenes es un importante problema de salud pública. Según el Global Burden of Diseases 2023,^{1,2} causa 5,5 millones de años de vida perdidos ajustados por incapacidad (DALYs) y 59.000 muertes al año en menores de 14 años. La mayoría de estas muertes ocurre en menores de 5 años (52.488) y se debe a la exposición pasiva al humo del tabaco. Adicionalmente, ofrece un riesgo aún mayor de muerte y enfermedad ya que mediante la adicción y la persistencia del tabaquismo, se generan cada año en toda la población 7,4 millones de muertes y 240 millones de DALYs.¹ La mitad de los fumadores persistentes, la mayoría de los cuales inició el hábito tabáquico en la adolescencia, morirán prematuramente por causas relacionadas al tabaco y perderán en promedio 10 años de vida.³

La exposición al humo de segunda mano incrementa el estrés oxidativo, afecta la inmunidad y la expresión de genes, y se ha asociado con una variedad de problemas de salud.³ Con el asma, se ha reportado un aumento de las crisis y hospitalizaciones,⁴ así como un incremento de las infecciones respiratorias altas y bajas. También, se ha asociado con la muerte de cuna o síndrome de muerte súbita del lactante, con cambios metabólicos, incluyendo la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la obesidad; y cambios tempranos de enfermedad cardiovascular como hipertrofia miocárdica, aterosclerosis temprana y función arterial anormal.⁵

Ante el tabaquismo, la medida más eficaz es la prevención primaria, nunca iniciar el hábito tabáquico, y no desarrollar la adicción a la nicotina, ni por fumar ni por el uso de productos con nicotina, debido a las altas dificultades para eliminar la adicción una vez instalada. De las personas que abandonan el tabaquismo, al menos tres cuartas partes pueden recaer en el primer año, y la mayoría de los fumadores persisten fumando sin intentar dejarlo.

La Organización Mundial de la Salud publicita y promueve para el control del tabaquismo su estrategia **Monitorizar, Proteger, Ofrecer, Warm, Enforce, Rise**^{6,7} que incluye monitorizar el estado de la epidemia, proteger a la población generando entornos libres de humo, ofrecer ayuda para dejar de fumar, advertir en cada producto el contenido y los daños que ocasiona (Warn), hacer cumplir las prohibiciones a la publicidad y patrocinio (Enforce), y finalmente elevar impuestos a los productos de tabaco y nicotina (Rise). Varios de ellos son importantes para la prevención primaria en menores, por ejemplo, generar y respetar los espacios libres de humo, eliminar el acceso de productos con nicotina y su publicidad a niños y adolescentes, mantener costos elevados de los productos por impuestos y evitar la venta, por ejemplo, de cigarrillos por unidad.

En el número actual de Respirar, se publica una revisión detallada sobre las variadas implicaciones del tabaquismo y del uso de nicotina en niños y adolescentes, documento muy relevante para la salud de nuestras

poblaciones en América Latina.⁸ El énfasis está en la gran preocupación que causan los nuevos productos de nicotina, vapeadores, bolsas de nicotina y tabaco calentado, que amplían la gama de productos que puede elegir el usuario, pero todos adictivos, y que enganchan a los jóvenes y adolescentes, convirtiéndolos en clientes permanentes de las tabacaleras y otras empresas involucradas. El atractivo para los menores es gigantesco, por la gama de sabores, olores y colores asociados, por ejemplo, con los vapeadores, simulando dulces inofensivos con toda la intención de atraparlos.

Adicionalmente, la gama de productos nicotínicos permite utilizar cualquiera de ellos en circunstancias en que, gracias a los esfuerzos de décadas para controlar la pandemia de tabaquismo, fumar está prohibido. Estos productos nuevos de nicotina, al generar adicción desde edades tempranas, favorecen el inicio de fumar más adelante, por lo que son parte del mismo problema mundial del tabaquismo y de ninguna manera una sustitución o aún menos una solución.

Es indispensable que, en toda consulta con personal de salud, pero especialmente en el caso de los especialistas en problemas respiratorios en niños y adolescentes, se indague y verifique el uso de cigarrillos y de productos con nicotina, así como la exposición pasiva al humo o aerosoles de vapeo. El paso siguiente es ofrecer ayuda para dejarlos, empresa compleja por la adicción, pero con frecuencia exitosa cuando se combinan el deseo de cesación, el apoyo psicológico y farmacológico descrito con detalle en el documento. El abandono del tabaquismo y de los productos de nicotina constituye una medida de una costo-efectividad altísima para cualquier sistema de salud y que debe estar ampliamente accesible en toda América Latina, tal y como se propone en la estrategia MPOWER, pa-

ra lo cual se requiere mejorar la preparación de todo el personal de salud con relación al tabaquismo y adicción a la nicotina.

Financiamiento: el autor declara que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: el autor declara que no tiene conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

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

Referencias

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2023 (GBD 2023) Results. 2024. [Internet]. [Consultado jul 2026]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
2. Perez-Padilla R, Patino CM, Ferreira JC. The Global Burden of Disease project: an online tool to compare disease impact across geographical regions over time. *J Bras Pneumol* 2025;50(6):e20240399. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20240399>
3. Jenssen BP, Walley SC, Boykan R, Little Caldwell A, Camenga D, AAP Section on Nicotine and Tobacco Prevention and Treatment, Committee on Substance Use and Prevention. Protecting Children and Adolescents From Tobacco and Nicotine. *Pediatrics* 2023;151(5):e2023061804. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061804>
4. Agache I, Ricci-Cabello I, Canelo-Aybar C, Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioni B et al. The impact of exposure to tobacco smoke and e-cigarettes on asthma-related outcomes: Systematic review informing the EAACI guidelines on environmental science for allergic diseases and asthma. *Allergy* 2024; 79(9):2346-2365. <https://doi.org/10.1111/all.16151>
5. Xiao H, Li M, Li A, Amaerjiang N, Zunong J, Vermund SH et al. Passive Smoking Exposure Modifies Cardiovascular Structure and Function: Beijing Child Growth and Health Cohort (PROC) Study. *Environ Sci Technol* 2022;56(20):14585-14593. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c00991>
6. Organización Mundial de la Salud. Tabaquismo. 2026 [Internet]. [Consultado 25 ene 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
7. World Health Organization. MPOWER : un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia de tabaquismo. 2008. [Internet]. [Consultado 25 ene 2026]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/43891>.
8. Álvarez-Orozco IF, De Benedictis LA, Farber HJ, Gochicoa Rangel LG, Zabert GE, Almonte Mora F et al. Abordaje del tabaquismo en niños y adolescentes: cómo diagnosticar, prevenir y tratar. *Respirar* 2026;18(1):9-49. <https://doi.org/10.55720/respirar.18.1.2>

RECIBIDO:
20 septiembre 2025
APROBADO:
06 enero 2026

Abordaje del tabaquismo en niños y adolescentes: cómo diagnosticar, prevenir y tratar

Approach to Tobacco Use in Children and Adolescents: Diagnosis, Prevention and Treatment

Iván Francisco Álvarez Orozco^{1,2,3,4,5} , Lydiana Ávila De Benedictis⁶ , Harold J. Farber⁷ , Laura Graciela Gochicoa Rangel⁸ , Gustavo Enrique Zabert^{9,10} , Florisel Almonte Mora¹¹ , Nidia Milena Villamil Osorio^{12,13} , Justino Regalado Pineda^{8,14} , Francisco Arancibia¹⁵ 

Publicado por: **Asociación Latinoamericana del Tórax – ALAT. Capítulo Pediatría. 2025**

¹ Universidad de Cartagena, Colombia.

² Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

³ Asociación Colombiana de Medicina del Sueño (ACMES), Bogotá, Colombia

⁴ Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá, Colombia

⁵ NEUMOCENTER, Valledupar, Colombia

⁶ Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica

⁷ Baylor College of Medicine y Texas Children's Hospital, Houston, Texas, Estados Unidos de América

⁸ Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

⁹ Clínica Pasteur SA, Neuquén, Argentina

¹⁰ Universidad Nacional del Comahue, Facultad de Ciencias Médicas, Neuquén, Argentina

¹¹ Clínica Unión Médica, UNAM, Santiago, República Dominicana

¹² Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia

¹³ Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

¹⁴ Mexican Emerging Infectious Disease Clinical Research Network (LaRed), Ciudad de México, México

¹⁵ Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile, Chile

Autor correspondal:

Iván Álvarez Orozco. E-mail: ifranalvarez24@gmail.com

Resumen

Introducción: El uso de los SEAN (Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina) en niños y adolescentes se ha convertido en una de las amenazas emergentes más relevantes para la salud pública. Su expansión, impulsada por estrategias de mercadeo y sabores atractivos, ha favorecido la percepción errónea de inocuidad. La evidencia muestra que la exposición temprana a nicotina y aerosoles tóxicos afecta el desarrollo pulmonar, aumenta la vulnerabilidad a infecciones, altera circuitos neurológicos de recompensa y facilita la transición hacia el tabaquismo convencional. En América Latina, donde los marcos regulatorios son débiles y la vigilancia limitada, este fenómeno plantea desafíos para la pediatría, la salud pública y las políticas sanitarias.

Métodos: Se realizó un análisis crítico de la evidencia científica y normativa mediante revisión de artículos originales, documentos técnicos y guías internacionales, con énfasis en recomendaciones adaptables al contexto latinoamericano.

Resultados: El consumo de cigarrillos electrónicos en adolescentes muestra un incremento sostenido. Se asocia con síntomas respiratorios tempranos, menor rendimiento escolar y mayor riesgo de dependencia nicotínica. En el ámbito clínico, el abordaje integral incluye: (1) detección precoz con cuestionarios validados, (2) consejería motivacional breve, (3) terapia cognitivo-conductual adaptada a jóvenes y (4) coordinación con escuela y familia. Desde la perspectiva regulatoria, la evidencia respalda restringir publicidad, limitar puntos de venta y prohibir sabores atractivos a menores.

Conclusiones: El uso de SEAN en adolescentes no es una alternativa segura al tabaco, sino un fenómeno adictivo emergente que amenaza con revertir avances en control del tabaquismo.

Palabras clave: cigarrillo electrónico; SEAN; adolescencia; adicción; pediatría; salud respiratoria.

Abstract

Introduction: The use of ENDS (Electronic Nicotine Delivery Systems) among children and adolescents has become one of the most relevant emerging threats to public health. Their spread, driven by marketing strategies and appealing flavors, has encouraged a mistaken perception of safety. Evidence shows that early exposure to nicotine and toxic aerosols affects lung development, increases vulnerability to infections, alters neural reward circuits and facilitates the transition to conventional smoking. In Latin America, where regulatory frameworks are weak and surveillance limited, this phenomenon poses challenges for pediatrics, public health and health policies.

Methods: A critical analysis of scientific and regulatory evidence was conducted through a structured review of original articles, technical documents and international guidelines, emphasizing recommendations adaptable to the Latin American context.

Results: E-cigarette use among adolescents shows a sustained increase. It is associated with early respiratory symptoms, lower academic performance and a higher risk of nicotine dependence. In clinical settings, a comprehensive approach includes: (1) early detection using validated questionnaires, (2) brief motivational counseling, (3) youth-adapted cognitive behavioral therapy and (4) coordination with schools and families. From a regulatory perspective, evidence supports restricting advertising, limiting points of sale and banning appealing flavors for minors.

Conclusions: The use of ENDS in adolescents is not a safe alternative to tobacco but an emerging addictive phenomenon threatening to reverse progress in tobacco control.

Keywords: e-cigarette; ENDS; Electronic Nicotine Delivery Systems; adolescence; addiction; pediatrics; respiratory health.

Resumen ejecutivo

El tabaquismo continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.¹ En los últimos años, la aparición y expansión de los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN), como los cigarrillos electrónicos o vapeadores, ha incrementado el riesgo de iniciación temprana en el consumo de nicotina entre niños y adolescentes.² Aunque se promocionan como alternativas más seguras al cigarrillo convencional, la evidencia científica demuestra que estos dispositivos mantienen e incluso pueden potenciar la adicción a la nicotina y servir de puerta de entrada al consumo de otras drogas, además de emitir aerosoles con nicotina, metales pesados y sustancias irritantes tóxicas para el organismo.³

En América Latina y el Caribe, el uso de cigarrillos electrónicos se ha convertido en un fenómeno emergente que preocupa cada vez más a los sistemas de salud pública. Aunque el consumo de tabaco tradicional ha disminuido en la última década, la proliferación de los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) ha introducido nuevos desafíos regulatorios y

sanitarios. El aumento del consumo en menores de edad se relaciona con múltiples factores, como la fácil disponibilidad de los dispositivos, la amplia variedad de sabores atractivos, el diseño tecnológico llamativo y la percepción errónea de bajo riesgo, alimentada por estrategias comerciales agresivas.^{4,5}

Hasta hace poco, la mayoría de los datos disponibles sobre el uso de cigarrillos electrónicos provenían de estudios realizados en Estados Unidos y Europa, lo que limitaba la comprensión del fenómeno en países latinoamericanos. Álvarez et al. (2025) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de uso de cigarrillos electrónicos en América Latina y el Caribe, que constituye la primera síntesis integral de la evidencia regional disponible.⁴ Dicho trabajo demostró un incremento sostenido tanto en el uso experimental como en el consumo habitual, particularmente entre adolescentes y jóvenes. Este patrón refleja una tendencia ascendente en la región, asociada con marcos regulatorios débiles o inexistentes, y una creciente normalización social del vapeo.⁶⁻⁸

Estos hallazgos reafirman la necesidad urgente de fortalecer la vigilancia epidemiológica y desarrollar políticas públicas efectivas de control del tabaco adaptadas al contexto latinoamericano, orientadas tanto a la prevención de la iniciación como al abordaje temprano de la dependencia nicotínica.^{4,8} En este sentido, resulta fundamental avanzar hacia marcos regulatorios más robustos, con mecanismos de fiscalización, restricción de la publicidad, control del acceso a menores y gravámenes específicos a los productos emergentes que contienen nicotina.

Diversos estudios han documentado que la exposición al tabaco, ya sea activa o pasiva, se asocia con un mayor riesgo de enfermedades respiratorias, cardiovasculares y neurológicas.⁹ En el caso de los SEAN, se ha identificado inflamación de las vías respiratorias, estrés oxidativo y alteraciones en el desarrollo cerebral, relacionadas con la acción neurotóxica de la nicotina en etapas tempranas.^{10,11}

Ante esta situación, resulta prioritario implementar estrategias integrales de prevención, diagnóstico y tratamiento dirigidas específicamente a la población pediátrica. Dichas estrategias deben combinar educación sanitaria, intervenciones escolares, orientación familiar y abordaje multidisciplinario por parte del personal de salud.¹² La capacitación continua de los profesionales sanitarios es esencial para detectar el consumo precoz y ofrecer alternativas terapéuticas basadas en la evidencia.¹³

En conclusión, el control del tabaquismo en niños y adolescentes exige una acción intersectorial articulada, en la que las instituciones sanitarias, educativas y comunitarias actúen bajo un enfoque de salud pública integral. El diseño e implementación de políticas públicas sostenidas, alineadas con el Convenio Marco para el Control del Tabaco de la OMS, constituye la base para reducir la carga de morbilidad atribuible a la nicotina y proteger el bienestar de las generaciones presentes y futuras.¹⁴

Introducción

El tabaquismo constituye desde hace siglos uno de los principales determinantes negativos de la salud humana. En las últimas décadas, el desarrollo y la popularización de los cigarrillos electrónicos han modificado la dinámica del consumo de nicotina a nivel mundial, impulsados por factores sociales, económicos y tecnológicos, con impactos adversos en la salud y la calidad de vida.

En este contexto, preocupa especialmente el inicio cada vez más temprano del uso de los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN) entre niños, niñas y adolescentes, favorecido por el fácil acceso, la amplia oferta de sabores y la diversidad de dispositivos disponibles. Estos elementos, junto con la percepción errónea de inocuidad, han contribuido a una carga sanitaria creciente que afecta no solo al individuo, sino también a los sistemas de salud y a la sociedad en su conjunto.

A la complejidad de este panorama, se suma el debate en torno a la promoción de los SEAN como alternativa de menor riesgo o herramienta de cesación tabáquica, lo que ha derivado pa-

radóticamente en un incremento del uso de productos que contienen nicotina y otras sustancias nocivas.

Frente a este escenario, se hace imprescindible fortalecer la formación del personal sanitario y educativo responsable del cuidado pediátrico, promoviendo entornos libres de exposición a productos de tabaco y SEAN, así como estrategias preventivas y terapéuticas que favorezcan la detección temprana y la intervención oportuna del consumo en población infantil y adolescente en Latinoamérica.

Datos epidemiológicos

El tabaquismo continúa representando un importante problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el consumo de tabaco es la principal causa prevenible de enfermedad no transmisible, discapacidad y muerte prematura, responsable de más de ocho millones de fallecimientos anuales, de los cuales alrededor de 170.000 ocurren en población infantil.¹

En el continente americano, la prevalencia del tabaquismo muestra una marcada heterogeneidad entre grupos etarios y países. En la población adolescente de 13 a 15 años, los datos de Tobacco Atlas (2021) evidencian las siguientes prevalencias: Argentina (16,8%), Brasil (10%), Bolivia (7,7%), Colombia (4,9%), Chile (18,3%), Ecuador (4,3%), Paraguay (7,2%), Perú (5,2%) y Uruguay (17,3%). En contraste, otros países reportan valores menores, como Costa Rica (5,3%), Guatemala (5%), Honduras (5,9%), México (8%) y Panamá (2,4%).²

En la población adolescente de 13 a 15 años, Tobacco Atlas presenta prevalencias diferentes de acuerdo con el sexo. (Tabla 1)

Tabla 1.

Prevalencia de tabaquismo en algunos países latinoamericanos.

País (año)	Hombre	Mujer
Argentina (2018)	15,5%	20%
Brasil (2019)	4,5%	5,6%
Bolivia (2018)	8,6%	5,2%
Chile (2013)	19,1%	26,4%
Ecuador (2016)	8,9%	7%
Perú (2019)	5,4%	4,5%
Venezuela (2019)	8,2%	7%

Fuente: autorizado por <https://tobaccoatlas.org/challenges/prevalence/>²

En las últimas décadas, se ha observado una disminución sostenida del tabaquismo convencional, atribuida en parte a las políticas de control del tabaco implementadas en la región. No obstante, este descenso ha coincidido con un aumento progresivo del uso de los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN), cuyos niveles de prevalencia varían según el contexto sociocultural. Por ejemplo, Estados Unidos reporta un 19,6%, mientras que en Latinoamérica los valores oscilan entre 3,7% y 13,9%, con incrementos notables en países como Ecuador, Uruguay y Argentina.²

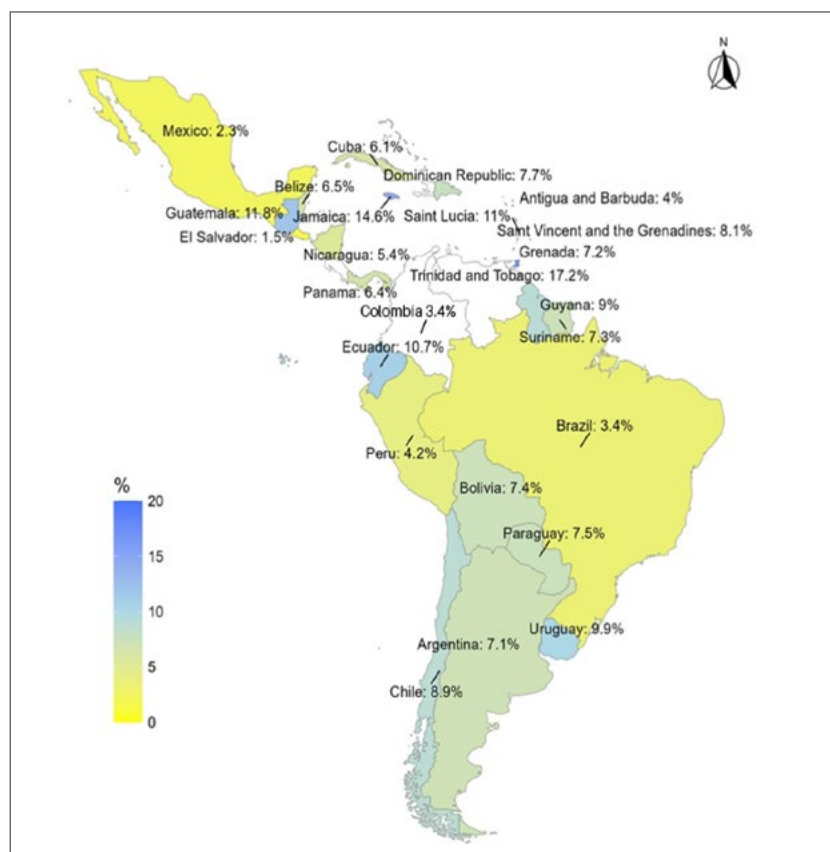
De acuerdo con la Encuesta Nacional sobre Tabaco en Jóvenes (2022), uno de cada seis estudiantes de secundaria (16,5%) declaró haber consumido algún producto de tabaco en los últimos 30 días; entre ellos, 14,1% usó SEAN, 2,8% cigarros tradicionales y 5% combinó múltiples productos. La proporción de adolescentes que reportaron consumo simultáneo de más de un producto fue 1,5%, y 0,6% refirió el uso de cigarros puros.³

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, Álvarez et al. (2025) analizaron la prevalencia del uso de SEAN en América Latina y el Caribe, identificando una alta heterogeneidad re-

gional. Las tasas más elevadas correspondieron a Trinidad y Tobago (17,2%) y Jamaica (14,6%), mientras que las más bajas se registraron en México (2,3%) y El Salvador (1,5%).⁴ Estas diferencias se relacionan principalmente con la fuerza de las regulaciones nacionales, la percepción del riesgo y la accesibilidad de los dispositivos. (Figura 1)

Figura 1.

Prevalencia de tabaquismo electrónico en jóvenes en países de América Latina y el caribe



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter

Entre los adolescentes, la preferencia por SEAN saborizados es predominante. La Encuesta de Tabaco en Jóvenes (2023) indicó que nueve de cada diez estudiantes han probado cigarrillos con saborizantes y uno de cada cuatro los consume a diario, cifras comparables con las reportadas en Europa y Asia.¹

Los SEAN se consolidan como los productos con mayor aceptación entre la población juvenil, favorecidos por estrategias de mercadeo agresivas, diseños atractivos y la incorporación de sales de nicotina, que incrementan la concentración del compuesto y potencian su efecto adictivo. Estas características aumentan de tres a cuatro veces el riesgo de dependencia respecto al cigarrillo convencional, especialmente en adolescentes, quienes presentan mayor vulnerabilidad neurobiológica durante el desarrollo.^{1,5}

En Estados Unidos, los datos de 2023 revelan que 7,7% ($\approx$ 2,1 millones) de estudiantes de secundaria y preparatoria informaron consumo actual de SEAN; el 89,4% usó dispositivos saborizados y el 25,3% consumió cigarrillos electrónicos diariamente. Las marcas más frecuentes fueron JUUL, Elf Bar, Esco Bars, Vuse y Mr. Fog.⁵

Finalmente, la OMS estima que cerca del 40% de los niños en el mundo están expuestos al tabaquismo pasivo, particularmente entre los 3 y 11 años, siendo el riesgo mayor en aquellos provenientes de hogares con bajo nivel socioeconómico. Estas desigualdades reflejan la insuficiente sensibilización sobre los efectos del humo ambiental y la limitada aplicación de la legislación antitabaco.¹

Glosario de términos claves

En este documento se presentan los principales conceptos y términos relacionados con las distintas formas de consumo de tabaco, incluyendo el tabaquismo convencional, el tabaquismo no combustible y los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN).⁶

Cigarrillo electrónico: Dispositivo que funciona mediante una batería y que calienta una solución líquida que habitualmente contiene nicotina junto con otras sustancias, lo que genera un aerosol inhalable sin combustión.

“Cloud-chasing”: Práctica que consiste en generar grandes nubes de aerosol con el uso de SEAN; suele realizarse como actividad recreativa o competitiva entre adolescentes.

“Dabbing”: Técnica que utiliza extractos o concentrados de cannabis que pueden aerosolizarse a través de dispositivos SEAN.

Dependencia de nicotina: Estado de necesidad compulsiva de consumir nicotina con el fin de obtener una sensación de recompensa o alivio, resultado de la estimulación repetida del sistema dopaminérgico.

“Dripping” o técnica de goteo: Modalidad de uso de SEAN en la que el aerosol se inhala directamente del dispositivo, sin pasar por la boquilla estándar, buscando un vapor más denso.

Exposición al aerosol de segunda mano: Inhalación involuntaria del aerosol emitido directamente por los SEAN o de los productos exhalados por los usuarios, que permanecen suspendidos en el aire.

Exposición al aerosol de tercera mano: Contacto con residuos y contaminantes depositados en superficies interiores tras el uso de SEAN.

Productos de tabaco: Incluyen el tabaco combustible, el tabaco sin humo y los SEAN, así como dispositivos electrónicos, vaporizadores y productos de tabaco calentado. Estos equipos pueden comercializarse bajo diversas marcas.

Productos de tabaco combustible: Aquellos que requieren combustión para su consumo, como cigarrillos, cigarros, pipas, “hookah”, “narguile”, “bidis” y “roll your own”.

Productos de tabaco no combustible: Formas de tabaco que se utilizan sin quemarse, como tabaco soluble, bolsas de nicotina, tabaco sin humo o “snus”.

Productos de vapeo o SEAN: Dispositivos electrónicos diseñados para calentar líquidos con o sin nicotina y generar un aerosol inhalable; también se denominan cigarrillos electrónicos o productos de tabaco calentado.

Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN): Término general que engloba todos los dispositivos electrónicos empleados para administrar nicotina o líquidos sin nicotina mediante inhalación.

Usuario dual: Persona que utiliza de manera combinada SEAN y productos de tabaco combustible tradicionales.

Vapear: Acción de inhalar y exhalar aerosoles generados por los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN). En inglés se denomina vaping.

Productos de tabaco

Los productos de tabaco comprenden tanto los productos combustibles (como cigarrillos, cigarros y pipas) como los productos no combustibles o de nueva generación. Dentro de este último grupo se incluyen los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN), denominación que agrupa a todos los dispositivos conocidos comúnmente como cigarrillos electrónicos, vaporizadores o productos de “vapeo”.

Los SEAN funcionan mediante un mecanismo electrónico que calienta una solución líquida con o sin nicotina, la cual se transforma en un aerosol inhalable. Estos dispositivos se comercializan en diferentes formatos y bajo múltiples marcas, entre ellas JUUL, Puff Bar, Elf Bar, Esco Bar y otras, que varían en diseño, potencia y concentración de nicotina. (Tablas 2 y 3)

Tabla 2.

Productos utilizados en las diferentes formas de tabaquismo.

Tabaquismo convencional	 Cigarrillos	 Cigarros	 Pipa	 "Hookah"	 "Narguile" Pipa de aguaillos	 "Bidis"	 "Roll your Own"
Tabaquismo no combustible	 Tabaco soluble, bolsa de nicotina, tabaco sin humo, "Snus"						
SEAN	 Cigarrillos electrónicos	 Dispositivos de vapeo	 Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN)			 Productos de tabaco calentado	

Fuente: (7) autorizado y adaptado de Figure 1. Types of Tobacco Products. American Academy of Pediatrics. Editors: Harold J. Farber and Matthew P. Bars. *Preventing and Treating Tobacco and Nicotine use in Pediatrics: considerations for clinicians. A Clinical Support Chart*, 2023.

Tabla 3.

Descripciones de productos de tabaco. Tabla para preguntar, abordar y discutir.

Producto	Descripción
"Bidis"	Tabaco envuelto en una hoja de tendu o temburni. Común en la India.
Tabaco de mascar	Hojas sueltas, tapones o espirales de tabaco colocados entre la mejilla y la encía.
Cigarrillo	Un rollo de tabaco en forma de tubo envuelto en papel fino.
Cigarro o cigarrito	Un rollo de tabaco en forma de tubo envuelto en hojas de tabaco.
Tabaco soluble	Un producto de tabaco que se disuelve en la boca y no requiere escupir. El tabaco soluble se puede vender en forma de pastillas, tiras o barras, y algunos de estos productos pueden parecer caramelos.
SEAN (es decir, cigarrillos electrónicos, vaporizadores, sistemas electrónicos de administración de nicotina, otros)	Un elemento calefactor crea un aerosol a partir de una solución que normalmente contiene propilenglicol, glicerina, nicotina y agentes aromatizantes.
Tabaco que "calienta, no quema"	Un dispositivo electrónico que calienta una barra llena de tabaco para generar un aerosol, pero sin quemarse.
Hookah (es decir, pipa de agua)	El carbón calienta tabaco húmedo y rallado mezclado con edulcorantes. El humo pasa a través del agua antes de ser inhalado.
Kretek	Un cigarrillo liado a máquina o a mano y que contiene una mezcla de tabaco, clavo y otros aditivos o sabores. Los clavos contienen eugenol, que es un anestésico que disminuye la dureza del humo. Común en Indonesia.
Rapé húmedo	Tabaco finamente molido o rallado, humedecido y generalmente aromatizado. El producto se coloca entre la encía y el labio/mejilla inferior. El producto se llama coloquialmente "dip" y el acto de usarlo, "dipping".
Bolsa de nicotina	Un producto de tabaco oral que no contiene hojas de tabaco y viene en una variedad de sabores aptos para los jóvenes.

Fuente: (7) autorizado y adaptado de Figure 1. Types of Tobacco Products. American Academy of Pediatrics. Editors: Harold J. Farber and Matthew P. Bars. *Preventing and Treating Tobacco and Nicotine use in Pediatrics: considerations for clinicians. A Clinical Support Chart*, 2023.

En cualquiera de sus presentaciones, los productos de tabaco incluidos los SEAN contienen nicotina, una sustancia altamente adictiva que produce alteraciones neuroquímicas en el sistema nervioso central. El inicio del consumo suele producirse antes de los 18 años, y se ha documentado el uso de SEAN incluso en menores de 10 años. Una vez iniciado, el consumo de productos con nicotina puede generar dependencia en un corto periodo de tiempo, lo que favorece así la consolidación del hábito y la exposición a otras sustancias.

Sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN)

Los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN) abarcan una amplia gama de dispositivos con diseños y presentaciones muy variados. Pueden asemejarse a objetos de uso cotidiano, como bolígrafos, memorias USB o lápices cosméticos, lo que facilita su ocultamiento y uso en entornos donde el consumo de nicotina está restringido, incluyendo instituciones educativas.

La mayoría de los SEAN son pequeños, discretos y ofrecen múltiples opciones de sabor, que incluyen esencias frutales, mentoladas o dulces. Muchos de estos dispositivos emplean sales de nicotina en concentraciones elevadas, lo que potencia la capacidad adictiva del producto. Algunos modelos han sido modificados para permitir la inhalación de otras sustancias, como cannabis o extractos aromáticos. (Tabla 4)

Tabla 4.

Mecanismos de toxicidad pulmonar a partir del uso de cigarrillos electrónicos.

Mecanismos	Impactos de los cigarrillos electrónicos a nivel pulmonar
Citotoxicidad pulmonar crónica	- Saborizantes (canela y mentol). - Enfermedades pulmonares: obstructiva, fibrótica y exacerbaciones.
Inflamación pulmonar aguda o crónica	- Nicotina y saborizantes - EPOC, asma (empeora su patogénesis), enfermedad pulmonar intersticial, cáncer pulmonar y exacerbaciones.
Desregulación de la respuesta inmune antipatógeno	Aumento de la incidencia y severidad de las infecciones respiratorias agudas (Incremento en la susceptibilidad a infecciones por rinovirus, VSR, Influenza A, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae y Staphylococcus aureus)
Disfunción mucociliar	- Incremento de la susceptibilidad a infecciones. - Mayor impacto en la frecuencia y severidad de bronquiectasias en pacientes con EPOC, bronquitis crónica o inmunocompromiso.
Estrés oxidativo– daño en ADN	- Nicotina y saborizantes (tabaco y mentol), inicio de carcinogénesis. - Probable aumento del riesgo de cáncer pulmonar.
Remodelamiento de la matriz	Evidencia sugestiva de enfisema.
Hiperreactividad de la vía aérea	- Posible origen o empeoramiento del asma. - Inducción de broncoconstricción en otras enfermedades (EPOC).

Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter elaboración propia a partir de datos (10) K. Albright et al. Eur Respir J 2024; 63:2301494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2023>

Existen también versiones denominadas Sistemas Sin Suministro de Nicotina (SSSN), comercializadas como “vapeadores de bienestar”. Aunque se promocionan como productos inocuos, sus líquidos pueden contener glicerina, propilenglicol, aceites esenciales, vitaminas y compuestos aromatizantes, cuya inhalación no está exenta de toxicidad. Diversos estudios han demostrado que las emisiones generadas por estos aerosoles poseen sustancias irritantes y potencialmente dañinas para el sistema respiratorio.

Los SEAN pueden clasificarse de acuerdo con la concentración de nicotina en sus líquidos:

- **Sin nicotina:** 0 mg/mL o 0%.
- **Baja concentración:** entre 3 y 6 mg/mL (0,3 – 0,6%).
- **Moderada:** entre 9 y 12 mg/mL (0,9 – 1,2%).
- **Alta:** entre 16 y 20 mg/mL (1,6 – 2,0%).

Además, existen SEAN de alta potencia, con niveles superiores a 20 mg/mL, denominados sistemas de administración de nicotina concentrada por su capacidad para liberar dosis elevadas en poco tiempo.

Según su evolución tecnológica, los SEAN se agrupan en cuatro generaciones:

1. **Primera generación:** dispositivos similares a los cigarrillos tradicionales en tamaño y color (“cig-like”).
2. **Segunda generación:** lapiceros o dispositivos con tanques o cartuchos rellenables.
3. **Tercera generación:** equipos modificables que permiten ajustar potencia, voltaje y capacidad de almacenamiento, conocidos como *mods*.
4. **Cuarta generación:** sistemas compactos de cápsula y batería integrada o recargable, denominados Pod devices. (Figura 2)

Figura 2.

Generaciones de cigarrillos electrónicos.



Fuente: autorizado y adaptado de ⁸ Center of Diseases Control and Prevention (CDC). Diccionario visual de productos de cigarrillos electrónicos o vapeo. Consultado en https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-spanish-508.pdf

Los SEAN de última generación contienen entre 320 y 700 mg de tabaco procesado que se calienta mediante un elemento electrónico sin combustión. Este proceso permite realizar entre 12 y 15 inhalaciones en un lapso aproximado de seis minutos, alcanzando temperaturas cercanas a 350 °C, tras lo cual el cigarrillo permanece estructuralmente intacto.

Historia de los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN)

El desarrollo de dispositivos electrónicos para la administración de nicotina tiene antecedentes que se remontan a varias décadas. En 1930 se documentaron los primeros prototipos de vaporizadores eléctricos y, en 1965, Herbert Gilbert patentó un modelo precursor de los actuales SEAN, diseñado para generar vapor sin combustión. Posteriormente, en 1979, se realizó su primera comercialización como alternativa tecnológica al cigarrillo convencional, aunque con escasa aceptación inicial.

En 2003, el farmacéutico Hon Lik, de origen chino, rediseñó el dispositivo e introdujo un modelo capaz de administrar nicotina mediante aerosol, promovido como una opción menos nociva que los cigarrillos tradicionales. Desde entonces, los SEAN comenzaron a difundirse globalmente, alcanzando los mercados asiático, europeo y americano entre 2005 y 2013, periodo en el cual surgieron las versiones con nicotina saborizada. Hacia 2006 y 2007, estos productos ya se encontraban disponibles en América y Europa, y para 2019 se estimaba que cerca del 25% de los adolescentes estadounidenses los habían utilizado.⁹

Durante la última década, la industria tabacalera y tecnológica impulsó una expansión sostenida de los SEAN a través de estrategias de mercadeo digital altamente dirigidas, que incluyeron inversión en redes sociales, colaboración con figuras del entretenimiento y publicidad en plataformas virtuales. En 2021, la inversión mundial en este mercado superó los 18 mil millones de dólares, con un crecimiento anual proyectado del 30% hasta 2030.⁹ Estas estrategias, combinadas con diseños más discretos, modernos y con variedad de sabores, han favorecido la adopción de los SEAN entre la población joven.

En América Latina, los SEAN comenzaron a introducirse de forma gradual y desigual, influenciados por las diferencias en los marcos regulatorios nacionales. Algunos países, como Brasil y Argentina, establecieron tempranamente prohibiciones de comercialización o importación, mientras que otros, como México, Colombia y Perú, carecieron inicialmente de normativas específicas, lo que facilitó su expansión a través del comercio electrónico y redes informales. Este contexto permitió un crecimiento sostenido del uso experimental y habitual, sobre todo en adolescentes, favorecido por la percepción de bajo riesgo, la diversidad de sabores y dispositivos, y la falta de fiscalización uniforme.

La revisión sistemática y metaanálisis de Álvarez et al. (2025) destaca precisamente esta heterogeneidad en la introducción y regulación de los SEAN en la región, lo que refleja un proceso de incorporación no homogéneo y condicionado por la capacidad legislativa y de control sanitario de cada país.⁴ Esta variabilidad ha generado desafíos importantes para la vigilancia epidemiológica y la implementación de políticas públicas que deben adaptarse a la naturaleza cambiante de estos dispositivos y a su creciente atractivo entre las nuevas generaciones.

Consideraciones generales sobre los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN)

En esta sección se analizan los conceptos fundamentales relacionados con el uso de los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN), sus componentes y las sustancias químicas que los conforman.

El término “vapear” o *vaping* se utiliza comúnmente para describir el uso de los SEAN. Sin embargo, lo que estos dispositivos generan no es vapor de agua, sino un aerosol compuesto por diminutas partículas líquidas que se dispersan al calentar un líquido (denominado *e-líquido* o *jugo electrónico*) mediante un elemento calefactor. Este aerosol es posteriormente inhalado por el usuario.

La mayoría de los SEAN contienen nicotina, la misma sustancia adictiva presente en los productos de tabaco combustible, aunque las concentraciones varían entre marcas y modelos. Algunos productos rotulados como “sin nicotina” han demostrado, tras análisis químicos, contener trazas detectables de nicotina, lo que plantea preocupaciones sobre etiquetado y control de calidad.

Además de la nicotina, los líquidos de los SEAN incluyen compuestos como propilenglicol y glicerina vegetal, sustancias empleadas para generar niebla escénica y que, en exposiciones concentradas, pueden causar irritación en las vías respiratorias.

El aerosol emitido puede incorporar una amplia variedad de sustancias potencialmente tóxicas, tales como:

- **Compuestos orgánicos volátiles (COV):** responsables de irritación ocular, nasal y respiratoria, además de efectos hepáticos, renales y neurológicos.
- **Saborizantes químicos:** algunos contienen diacetilo, relacionado con bronquiolitis obliterante, una enfermedad pulmonar grave.
- **Formaldehído y acetaldehído:** sustancias carcinogénicas que pueden formarse si el líquido se sobrecalienta (efecto “dry puff”).

A pesar de su comercialización como productos “más seguros”, la evidencia científica demuestra que los SEAN no están exentos de riesgo. Las partículas del aerosol pueden contener metales, compuestos orgánicos volátiles y otras sustancias que se asocian con enfermedades respiratorias, cardiovasculares y cáncer. La FDA ha indicado que aún no existen pruebas suficientes que garanticen la seguridad de todos los componentes químicos presentes en estos dispositivos.

En población pediátrica, el consumo de productos que contienen nicotina se asocia con alteraciones del desarrollo cerebral, bajo peso al nacer y síndrome de abstinencia neonatal cuan-

do la exposición ocurre durante el embarazo. En adolescentes, la nicotina modifica los circuitos neuronales del placer y la atención, lo que favorece la dependencia temprana.

El uso de SEAN en contextos sociales puede reforzar la conducta adictiva y perpetuar el consumo, incluso como forma de afrontamiento ante ansiedad o depresión. Además, el tabaquismo de padres y cuidadores expone a los niños a aerosoles residuales de segunda y tercera mano, lo que incrementa el riesgo de problemas respiratorios y de imitación conductual.

En este sentido, los profesionales de la salud desempeñan un papel clave en la prevención del inicio del consumo de nicotina y en el asesoramiento familiar. Es fundamental que promuevan entornos libres de exposición y brinden apoyo a padres y adolescentes para reducir la dependencia y proteger la salud infantil y adolescente.

Mensajes claves

El cigarrillo electrónico, considerado un tipo de Sistema Electrónico de Administración de Nicotina (SEAN), es un dispositivo diseñado para generar un aerosol inhalable mediante el calentamiento de un líquido. Este líquido, conocido como e-líquido, suele contener nicotina, saborizantes y otros compuestos potencialmente tóxicos.

El mecanismo de funcionamiento incluye una batería de litio recargable, un elemento calefactor o resistencia, y una unidad de depósito que almacena el líquido. Durante la inhalación, la activación del sistema provoca el calentamiento del líquido y la formación del aerosol, que es aspirado por el usuario.

Vapear, al igual que fumar, implica el consumo de productos que contienen nicotina u otras sustancias adictivas y tóxicas para la salud humana. Ningún SEAN está exento de riesgo y su uso representa una amenaza comprobada para la salud respiratoria y cardiovascular.

Componentes estructurales de los SEAN

Los principales componentes de los SEAN o cigarrillos electrónicos incluyen:

- **Fuente de energía:** habitualmente una batería de litio recargable.
- **Elemento calefactor:** resistencia metálica o atomizador que transforma el líquido en aerosol.
- **Depósito o tanque de líquido:** contiene el e-líquido o cartucho intercambiable.

El líquido utilizado puede o no contener nicotina y, generalmente, incluye propilenglicol, glicerina vegetal y agentes saborizantes. Existen más de 2.000 variedades de sabores reportados, entre afrutados, dulces y mentolados, algunos de los cuales contienen compuestos no declarados o ilícitos, como tetrahidrocannabinol (THC), metanfetamina o derivados de marihuana.^{6,10}

Clasificación de los líquidos utilizados en los SEAN

De acuerdo con su composición, se reconocen los siguientes tipos de líquidos empleados en los SEAN:

1. Con o sin nicotina.
2. Con adición de cafeína, vitaminas o aceites.
3. Con saborizantes (particularmente los dulces, asociados a mayor toxicidad).
4. Con derivados de marihuana u otras sustancias psicoactivas.
5. Mezclas que combinan las categorías anteriores.¹¹

En la Figura 3 se ilustran los componentes principales del cigarrillo electrónico y, en la Figura 4, se muestra su funcionamiento y las diversas formas de interacción de estos dispositivos con la población.

Figura 3.
Componentes del cigarrillo electrónico.



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter

Figura 4.
Funcionamiento de los cigarrillos electrónicos y sus formas de interacción.



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter

Efectos agudos y crónicos del tabaquismo y el uso de SEAN sobre la salud

El tabaquismo y la exposición involuntaria al humo de tabaco o al aerosol generado por los SEAN afectan de manera adversa casi todos los órganos del cuerpo humano. Ambas formas de exposición se asocian con múltiples enfermedades crónicas y una reducción significativa de la calidad y expectativa de vida. En poblaciones jóvenes, persisten percepciones erróneas sobre la supuesta inocuidad de los SEAN o “productos de vapeo”, reforzadas por estrategias de mercadeo que los presentan como alternativas seguras al cigarrillo convencional. Sin embargo, la evidencia científica ha demostrado que los aerosoles producidos por estos dispositivos contienen nicotina, metales, compuestos orgánicos volátiles y sustancias irritantes con potencial tóxico.

Asimismo, otros productos inhalables, como las pipas de agua, se consideran de forma equivocada “menos dañinos” debido a la creencia de que el paso del humo por el agua lo purifica, lo cual carece de sustento científico.

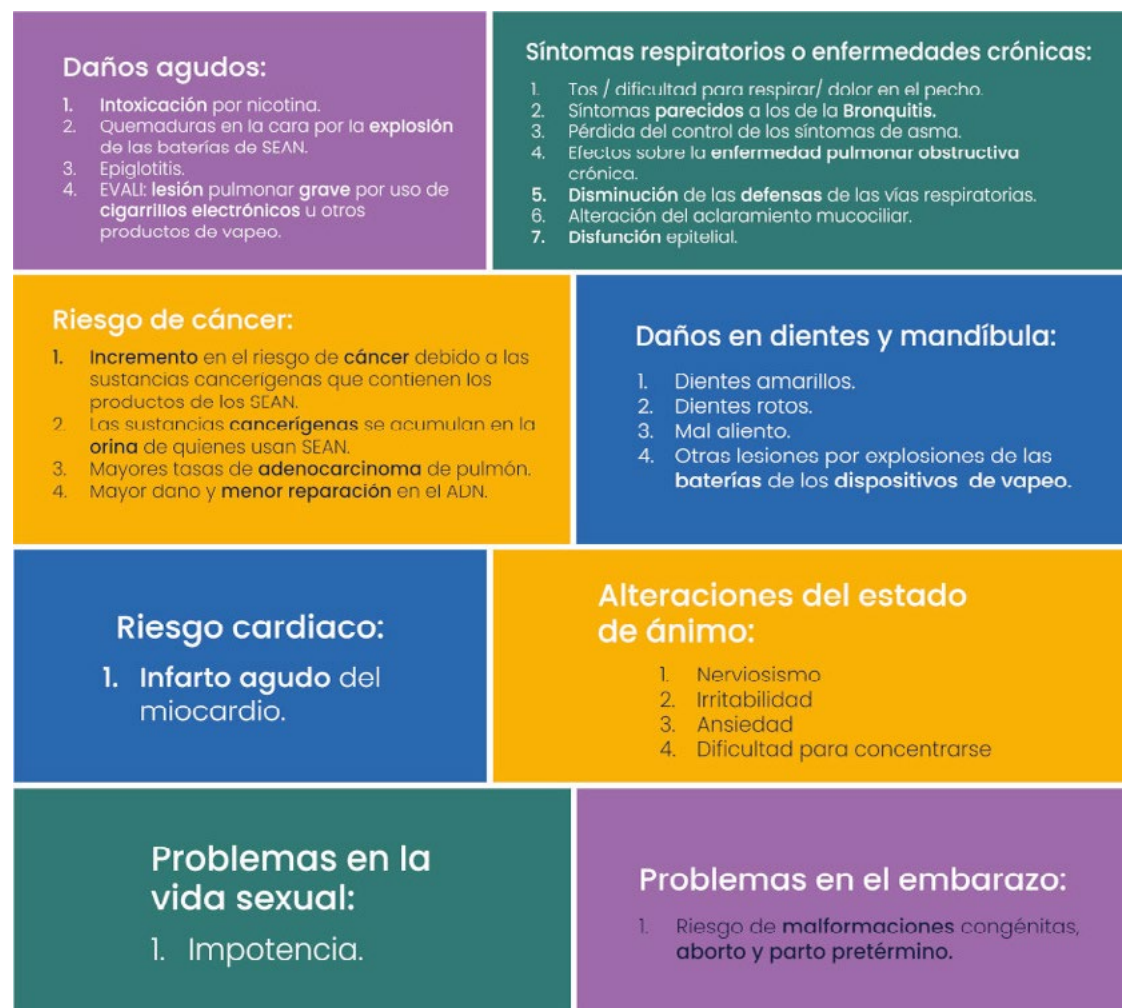
A corto plazo, los efectos del consumo de tabaco o SEAN incluyen:

- Adicción a la nicotina.
- Asma y bronquitis aguda.
- Tos e irritación de vías respiratorias.
- Intoxicación nicotínica.
- Daño al ADN.
- Disminución del rendimiento físico y cognitivo.
- Alteraciones en el desarrollo cerebral.
- Pérdida de peso corporal.⁷

A largo plazo, los efectos crónicos del tabaquismo y del uso de SEAN se relacionan con enfermedades respiratorias, cardiovasculares, neurológicas y metabólicas, se resumen en la Figura 5 y las consecuencias de las diferentes formas de tabaquismo en la Figura 6. La nicotina altera la maduración de la corteza prefrontal, región clave para la planificación, el autocontrol y la toma de decisiones. En adolescentes, su consumo temprano favorece la impulsividad, la búsqueda de recompensas inmediatas y la vulnerabilidad a otras adicciones.

Figura 5.

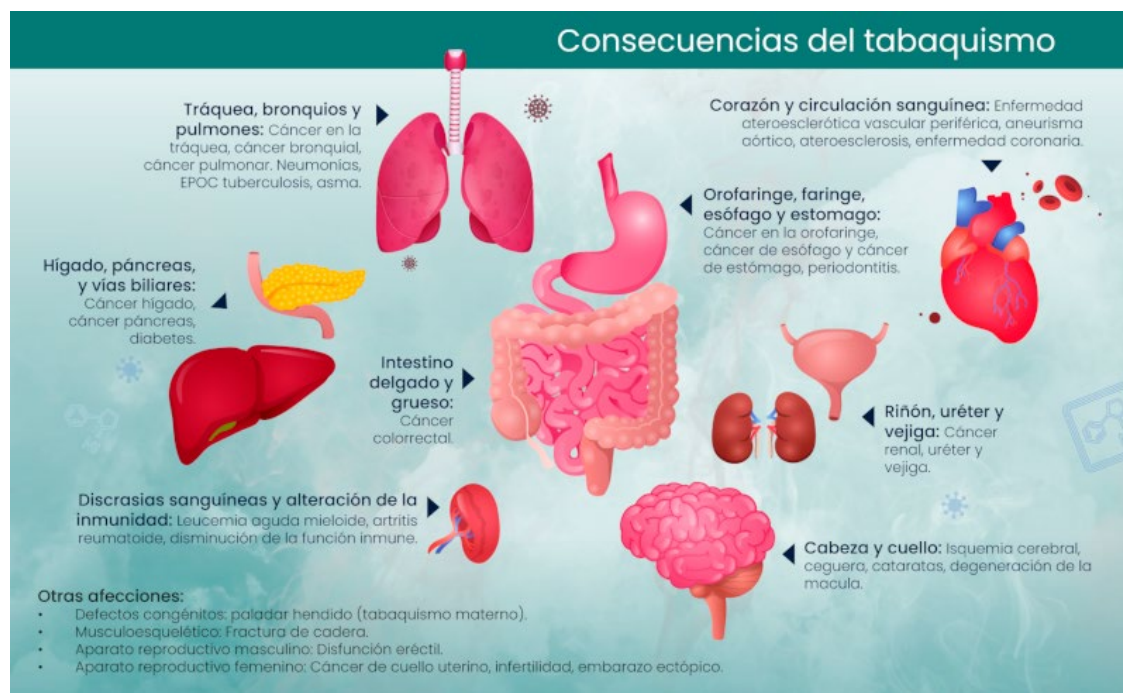
Efectos sobre la salud de los productos de vapeo.



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter a partir de ⁷

Figura 6.

Consecuencias del tabaquismo convencional.



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter

Impacto del uso de SEAN a nivel pulmonar

Diversas investigaciones han descrito los mecanismos de daño pulmonar inducidos por los SEAN. Los aerosoles generados por estos dispositivos provocan alteraciones estructurales y funcionales en la mucosa de las vías respiratorias, incluyendo:

- Daño tisular mediado por enzimas proteolíticas (proteasas).
- Alteración de la proteína CFTR, vinculada a fibrosis quística y aumento de la viscosidad del moco.
- Hiperreactividad bronquial y aumento de la resistencia al flujo aéreo.
- Producción de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo.
- Infiltración de células inmunes en el epitelio respiratorio.
- Disfunción del movimiento ciliar, que reduce la limpieza de la vía aérea.
- Alteración de la función neutrofílica y macrofágica.
- Modificación en la expresión génica de los mecanismos de defensa pulmonar.
- Citotoxicidad directa y disminución del reflejo de la tos.^{6,10}

Estos mecanismos contribuyen al desarrollo de inflamación crónica, aumento de la susceptibilidad a infecciones respiratorias y mayor riesgo de daño estructural pulmonar en usuarios frecuentes.

Impacto del uso de SEAN en el asma

El uso de SEAN es especialmente prevalente entre adolescentes y jóvenes con diagnóstico de asma, en parte por la percepción de que son menos nocivos que los cigarrillos convencionales. Sin embargo, la evidencia indica lo contrario.

Una revisión sistemática reciente que incluyó 15 estudios observacionales (11 en adolescentes de América del Norte, Asia y Canadá) demostró una asociación significativa entre el uso de cigarrillos electrónicos y la presencia de asma, con una razón de odds ajustada (aOR) de 1,39 [IC 95%: 1,28–1,51], además de incrementos en la frecuencia de tos y ausentismo escolar por síntomas respiratorios.¹⁰

De igual modo, un estudio transversal realizado en Kuwait con 1.565 estudiantes de 16 a 19 años identificó que la exposición de segunda mano a aerosoles de SEAN dentro del hogar se asocia con síntomas de asma no controlada. Las razones de prevalencia ajustadas fueron de 1,49 (1,01–2,23) para exposición infrecuente (1–2 días/semana) y 1,53 (1,00–2,33) para asma activa. Cuando la exposición fue frecuente (≥ 3 días/semana), los valores aumentaron a 1,30 (1,04–1,59) para sibilancias actuales, 1,56 (1,13–2,16) para asma persistente y 1,88 (1,35–2,62) para asma no controlada.¹³

En conjunto, estos hallazgos respaldan que el uso de SEAN y la exposición pasiva a sus aerosoles constituyen un factor de riesgo emergente para el desarrollo y exacerbación del asma, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes.

Impacto del uso de SEAN y otras formas de tabaquismo

Tabla 5.

Asociación entre otras enfermedades respiratorias, uso de SEAN y otras formas de tabaquismo.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ¿?: Falta de estudios a largo plazo. Nivel de evidencia fuerte +++, bueno ++, medio +.

Enfermedad	Producto de tabaco	Medida de efecto	Nivel de evidencia
EPOC	Cigarrillo convencional	OR:8,04 (3,99-16,2)	++
EPOC	Pipa de agua	OR:3,18 (1,25-8,08)	+++
EPOC	Cigarrillo electrónico	OR:2,94 (1,73-4,99)	++
Cáncer pulmonar	Cigarrillo convencional	HR:13,1(9,90-17,3)	+++
Cáncer pulmonar	Pipa de agua	OR:2,22(1,24-3,97)	+++
Cáncer pulmonar	Cigarrillo electrónico	¿?	

Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter elaboración propia a partir de datos de (14) Münzel T et al. European Heart Journal (2020) 41, 4057–4070.

EVALI: Lesión pulmonar aguda asociada al uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo

La EVALI (E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury) se reconoce como una forma de lesión pulmonar aguda asociada al consumo de cigarrillos electrónicos o dispositivos de vapeo. Clínicamente, se caracteriza por un cuadro respiratorio y sistémico agudo en individuos con antecedente reciente de exposición a Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN) u otros productos similares.

Un caso confirmado se define cuando se cumplen los siguientes criterios:

1. Presencia de síntomas sistémicos inespecíficos (fiebre, escalofríos o taquicardia) acompañados de síntomas respiratorios (tos, disnea, hipoxemia o dolor torácico).
2. Antecedente de uso de cigarrillos electrónicos o productos relacionados en los 90 días previos al inicio de los síntomas.
3. Evidencia radiológica de opacidades pulmonares en estudios de imagen.
4. Ausencia de infección en los estudios microbiológicos iniciales.
5. Exclusión de otras causas plausibles (como neoplasias, enfermedades cardíacas o reumatólogicas).⁹

Se considera caso probable cuando se cumplen los mismos criterios, pero se identifica una infección pulmonar demostrada por cultivo o PCR que el equipo clínico considera insuficiente para explicar completamente el cuadro clínico.

En una revisión sistemática y metaanálisis global liderada por Jurado J. y Álvarez I. et al. (datos no publicados, 2025), se recopilaron y analizaron los casos reportados de EVALI en distintas regiones del mundo. Los resultados mostraron que esta entidad afecta principalmente a adultos jóvenes, con una ligera predominancia masculina, y que la mayoría de los pacientes presentaba

exposición a líquidos con tetrahidrocannabinol (THC), acetato de vitamina E u otras sustancias lipofílicas asociadas al daño pulmonar agudo.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes incluyeron opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y patrón intersticial difuso, mientras que los síntomas predominantes fueron disnea, tos, fiebre, dolor torácico y manifestaciones gastrointestinales inespecíficas. La revisión destacó una mortalidad global baja, pero no despreciable, con evolución favorable en la mayoría de los casos tras la suspensión del uso de SEAN y el tratamiento con corticosteroides sistémicos.

Estos resultados refuerzan la consideración de la EVALI como una condición emergente de importancia sanitaria global, que requiere fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica, regulación de los productos de vapeo y educación continua del personal clínico para su diagnóstico y manejo oportunos.³³

Impacto del uso de cigarrillos electrónicos durante el embarazo y la exposición postnatal

En situaciones especiales como el embarazo, el uso de cigarrillos electrónicos y otros SEAN representa un riesgo significativo para la salud materno-fetal. En la encuesta nacional más reciente de los Estados Unidos, se estimó que aproximadamente el 4,9% de las gestantes consumen SEAN, lo que pone de manifiesto una tendencia preocupante.

El consumo de nicotina a través de estos dispositivos es especialmente peligroso durante la gestación debido a que:

- La nicotina atraviesa con facilidad la barrera placentaria y así expone directamente al feto.
- Las concentraciones séricas de nicotina son hasta 15% más altas en los fetos que en las madres.
- Los receptores nicotínicos están distribuidos en múltiples tejidos, incluyendo el sistema musculoesquelético, la piel, el aparato respiratorio y el sistema nervioso autónomo, lo que amplifica los efectos tóxicos durante el desarrollo fetal.

Efectos de la exposición prenatal al tabaco y a los cigarrillos electrónicos

- La exposición pasiva o de segunda mano constituye un factor de riesgo para mortinato, parto pretérmino, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y trastornos respiratorios en los primeros años de vida.¹³
- El daño en el crecimiento y desarrollo pulmonar incluye reducción del calibre de la vía aérea, alteración de la función pulmonar e incremento del riesgo de sibilancias en lactantes y preescolares, así como mayor probabilidad de asma severa en edades posteriores.
- El daño en el desarrollo cerebral se asocia con un mayor riesgo de trastornos del aprendizaje, déficit de atención e hiperactividad, y con un incremento del riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante.
- El riesgo de desenlaces adversos del embarazo también aumenta, incluyendo bajo peso al nacer, parto pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta y mortinato.
- Asimismo, se ha descrito un mayor riesgo de paladar hendido, sobrepeso infantil y alteraciones metabólicas en etapas tempranas de la vida.¹⁵

Efectos de la exposición postnatal al humo o aerosol de tabaco y vapeo

La exposición posterior al nacimiento a los aerosoles de cigarrillos electrónicos o al humo de tabaco tradicional provoca:

- Aumento de la prevalencia y severidad del asma.
- Disminución de la respuesta terapéutica a los corticoides inhalados en el control del asma.
- Incremento de la severidad de infecciones respiratorias virales o bacterianas, como bronquiolitis y neumonía.
- Mayor frecuencia de tos y síntomas respiratorios persistentes.
- Reducción progresiva de la función pulmonar desde edades tempranas.¹⁵

Efectos de la exposición al tabaquismo convencional y electrónico de segunda y tercera mano sobre la salud de la población pediátrica

Tales efectos perjudiciales observados en niños y adolescentes incluyen adicción temprana a la nicotina, trastornos respiratorios como asma y bronquitis, tos persistente, alteraciones genéticas y disminución del rendimiento físico, así como un impacto negativo en el desarrollo cerebral.⁷

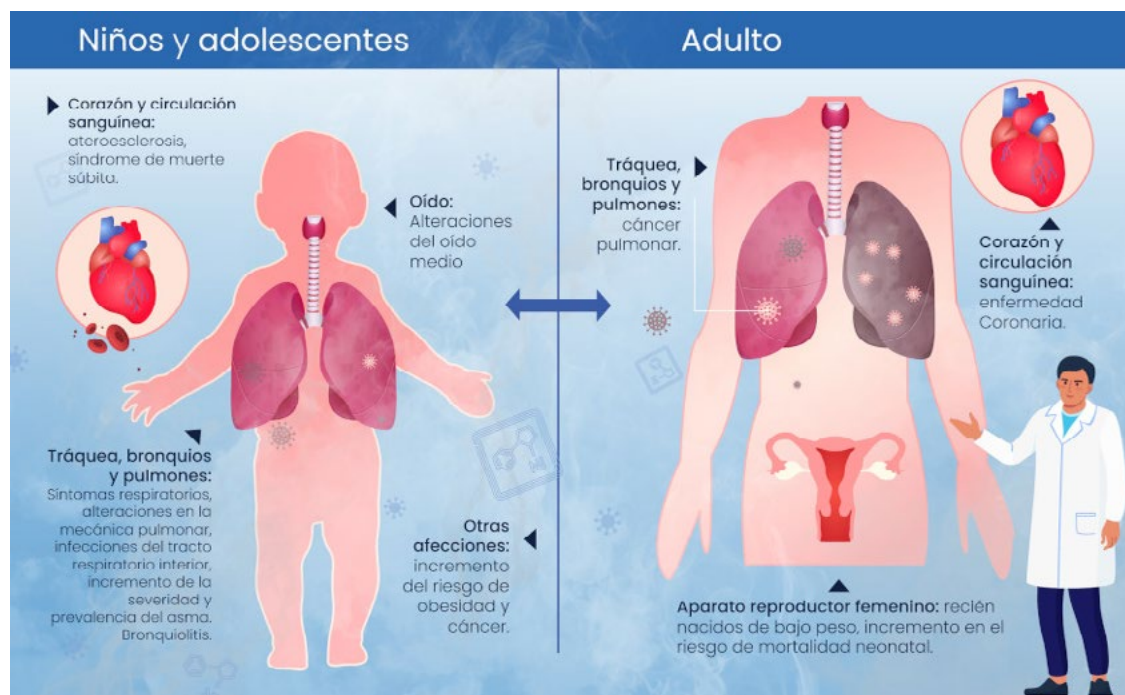
Entre los efectos clínicos descritos se destacan:

- Exacerbaciones del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Síntomas irritativos tales como dolor de cabeza, boca seca, tos y ardor ocular, asociados con niveles elevados de cotinina y acroleína. Esta última sustancia ha sido identificada como un agente carcinogénico capaz de inducir daño en el ADN o interferir con sus mecanismos de reparación.
- Evidencia científica emergente indica que la exposición pasiva al aerosol de los cigarrillos electrónicos puede provocar alteraciones respiratorias y celulares similares a las del humo convencional. No obstante, la mayoría de los estudios disponibles presentan tamaños muestrales pequeños y duraciones de seguimiento limitadas, por lo que se requiere mayor investigación longitudinal que permita cuantificar el impacto real de esta exposición sobre la salud pediátrica.

La Figura 7 resume las principales consecuencias del tabaquismo pasivo y de tercera mano en la infancia, destacando los mecanismos fisiopatológicos implicados y los efectos a corto y largo plazo.

Figura 7.

Consecuencias del tabaquismo de segunda mano.



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter

Prevención de las diferentes formas de tabaquismo

El consumo de tabaco tanto en su forma convencional de combustión como mediante cigarrillos electrónicos continúa representando uno de los principales desafíos para la salud pública mundial. Las estrategias de control y prevención del tabaquismo constituyen componentes esenciales de las políticas sanitarias globales.

Durante las últimas décadas, las intervenciones de salud pública han logrado disminuir la iniciación al consumo, reducir la exposición pasiva y promover la cesación en millones de personas. Se estima que los esfuerzos internacionales para el control del tabaco han evitado alrededor de 8 millones de muertes prematuras, con un aumento promedio en la esperanza de vida de 2,3 años en hombres y 1,6 años en mujeres. Sin embargo, persiste una brecha importante: se proyecta que aproximadamente 5,6 millones de adolescentes menores de 18 años podrían morir prematuramente por enfermedades relacionadas con el tabaquismo si no se intensifican las acciones de prevención.¹⁶

Desde la perspectiva pediátrica, el abordaje preventivo debe contemplar tres escenarios clínicos:

1. Niños y adolescentes que nunca han probado productos de tabaco, pero pueden estar expuestos.
2. Niños y adolescentes que han experimentado con algún producto de tabaco.
3. Adolescentes consumidores habituales o con signos de dependencia nicotínica.

Con base en estos escenarios, se han propuesto intervenciones preventivas regulatorias y no regulatorias, aplicables en los niveles individual, escolar y comunitario.¹⁶

Intervenciones preventivas regulatorias

Estas acciones, impulsadas por entidades municipales, departamentales y nacionales, buscan limitar el acceso y reducir la exposición a productos de tabaco y vapeo mediante la aplicación de políticas públicas, tales como:

- Restricciones de venta a menores de edad (menores de 18 o 21 años, según la legislación local).
- Prohibición de aditivos saborizantes y de envases con figuras o colores atractivos para niños y adolescentes.
- Regulación del marketing y la publicidad, así como la obligación de incluir advertencias sanitarias gráficas en los empaques.
- Incremento de impuestos y control de precios, que ha demostrado reducir significativamente la prevalencia de consumo, sobre todo entre jóvenes y grupos de bajos ingresos.
- Prohibición de fumar o vapear en lugares públicos y laborales.

Diversos estudios han mostrado que los impuestos más altos y las restricciones en publicidad producen descensos sostenidos en el consumo, reforzando la efectividad de las políticas regulatorias.¹⁶

Intervenciones preventivas no regulatorias

Las estrategias no regulatorias se desarrollan en distintos niveles de acción y se centran en la educación, acompañamiento familiar y asesoramiento clínico.

1. Estrategias basadas en el individuo

- Monitoreo parental. El acompañamiento de los padres incluido el conocimiento de las actividades, amistades y uso de medios digitales de los hijos actúa como un factor protector. La literatura reporta una reducción del riesgo de consumo de cigarrillo electrónico (OR ajustado = 0,74; IC 95% 0,62–0,89) y de cigarrillo convencional (OR = 0,60; IC 95% 0,50–0,72) en adolescentes cuyos padres ejercen supervisión activa.¹⁶
- Prácticas de crianza y entorno digital. Un menor uso de internet y una comunicación familiar adecuada reducen la intención de iniciar el consumo de cigarrillos electrónicos.¹⁷
- Intervenciones tecnológicas. Estrategias basadas en videojuegos, aplicaciones móviles o mensajes de texto mejoran las percepciones de riesgo y las actitudes anti-vapeo, especialmente entre jóvenes con acceso constante a dispositivos electrónicos.¹⁸
- Tamización y asesoramiento médico. La educación preventiva en consultas de atención primaria se asocia con mayor conocimiento y reducción del riesgo de consumo de tabaco entre adolescentes.¹⁹

- Intervención del profesional de salud. Los entornos de atención primaria son espacios ideales para el diálogo preventivo y la educación antitabaco, fortaleciendo la credibilidad de los mensajes. Las intervenciones combinadas entre pediatras y otros profesionales de salud favorecen conversaciones efectivas sobre los riesgos del tabaquismo.²⁰

Durante la consulta pediátrica se recomienda:

- Preguntar si familiares o amigos consumen tabaco o vapean.
- Indagar si el niño o adolescente ha probado algún producto de tabaco.
- Explorar las razones personales para evitar su consumo.
- Explicar los riesgos y consecuencias.
- Entregar recursos educativos y materiales para la prevención y cesación.

2. Estrategias de prevención en el entorno escolar

Las intervenciones escolares más efectivas integran liderazgo entre pares, habilidades socioemocionales y entornos educativos libres de humo y vapeo. Las acciones que fortalecen la competencia social y la participación activa del estudiante han mostrado impacto a largo plazo en la reducción del tabaquismo juvenil.²¹

Aunque las políticas libres de vapeo presentan resultados variables, la evidencia respalda las estrategias que abordan factores de riesgo modificables, como la exposición familiar al tabaco, el bajo nivel socioeconómico o la falta de actividades deportivas. Los adolescentes que comienzan a fumar a edades más tempranas presentan mayor probabilidad de desarrollar adicción a la nicotina.¹⁶

3. Estrategias de prevención en la comunidad

A nivel comunitario, las campañas de comunicación y educación masiva han contribuido a reducir la prevalencia del tabaquismo, aunque persisten desafíos. Muchos jóvenes perciben erróneamente los cigarrillos electrónicos como menos dañinos que los convencionales. Por ello, se recomienda reforzar la educación pública, mejorar la identificación de fuentes de información confiables y promover el uso responsable de redes sociales para difundir mensajes preventivos.^{16, 22, 23}

El modelo Communities That Care (CTC) ha demostrado una reducción sostenida del inicio del tabaquismo hasta nueve años después de la intervención, particularmente en adolescentes varones.²⁴

Además, se considera prioritario que la legislación prohíba la venta y el uso de dispositivos de vapeo a menores de edad y en lugares públicos, garantizando su cumplimiento efectivo.

En la Figura 8 se detallan algunas medidas preventivas de vapeo dado el impacto que ha tomado en los últimos años.

Figura 8.

Material educativo para la prevención del vapeo.



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter

Educación y refuerzo positivo

La educación preventiva debe complementarse con mensajes positivos y motivacionales que promuevan estilos de vida saludables y libres de nicotina. Trabajar con niños y adolescentes en el desarrollo de habilidades de afrontamiento, pensamiento crítico y autoestima fortalece los factores de protección frente al tabaquismo y al uso de cigarrillos electrónicos.

Tratamiento del tabaquismo

El trastorno por consumo de tabaco constituye un diagnóstico clínico cuyo manejo forma parte de la práctica habitual en pediatría.⁷ Una vez reconocida la dependencia a la nicotina, es fundamental realizar un abordaje integral que incluya intervención médica, apoyo psicológico, educación familiar y estrategias de seguimiento continuo.

Adicción a la nicotina

La nicotina es el principal agente responsable de la dependencia tanto del tabaco convencional como de los SEAN. Actúa como un compuesto psicoactivo y altamente adictivo, con capacidad para generar efectos directos en el sistema nervioso central.

Tras su inhalación o absorción, la nicotina alcanza el cerebro en pocos segundos, donde se une a los receptores colinérgicos nicotínicos, y desencadena la liberación de neurotransmisores como dopamina, noradrenalina, acetilcolina y glutamato. Esta respuesta neuroquímica produce sensaciones de placer, bienestar y alivio del estrés, lo que refuerza el deseo de repetir el consumo y perpetúa el hábito de fumar o vapear.

Con la exposición continua, el sistema nervioso se adapta a la presencia de nicotina, desarrollando tolerancia y dependencia física y psicológica. La tolerancia se produce cuando el organismo requiere dosis mayores para experimentar los mismos efectos, mientras que la dependencia física se manifiesta mediante síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el consumo. La necesidad imperiosa de volver a usar nicotina incluso tras períodos cortos de abstinencia favorece el paso del consumo ocasional al uso diario.

La exposición prolongada modifica los circuitos cerebrales de recompensa y motivación, alterando la regulación dopaminérgica y fortaleciendo la conducta adictiva. Estos cambios explican por qué la adicción a la nicotina tiende a mantenerse incluso después de largos intentos de cesación.

Aspectos neurobiológicos y genéticos

Durante la adolescencia, el cerebro atraviesa una etapa crítica de maduración. En este periodo, la nicotina exógena interfiere con la función de los receptores nicotínicos de acetilcolina, afectando procesos de neurodesarrollo, aprendizaje y plasticidad neuronal. Este efecto ha llevado a considerar la nicotina como una sustancia neurotóxica y potencialmente teratogénica en el sistema nervioso en desarrollo.

Asimismo, la investigación genética ha identificado polimorfismos asociados con la adhesión celular y la matriz extracelular que predisponen a la dependencia de nicotina y otras drogas. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de una base genética común entre distintas adicciones, donde los mecanismos neuronales y de recompensa desempeñan un papel clave en la vulnerabilidad individual.

Síndrome de abstinencia de nicotina

La abstinencia de nicotina va más allá del simple deseo de fumar; involucra una serie de manifestaciones físicas, emocionales y cognitivas provocadas por la falta de estimulación nicotínica en el cerebro. (Figura 9)

Figura 9.

Síntomas de abstinencia a la nicotina.



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter elaboración propia a partir de datos de ¹¹ Fenech A, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2024;109:60–65. doi:10.1136/archdischild-2022-324752

Los síntomas más comunes incluyen:

- Ansiedad o inquietud.
- Tristeza o depresión.
- Dificultad para concentrarse.
- Disminución del placer o anhedonia.

- Aumento del apetito o del peso corporal.
- Insomnio o alteraciones del sueño.
- Irritabilidad y frustración.⁷

Estos síntomas, aunque transitorios, son un factor determinante de recaídas si no se manejan adecuadamente mediante apoyo psicológico o farmacológico.

La adicción a la nicotina puede desarrollarse en un corto periodo, incluso tras pocos episodios de uso. Cuanto más temprano ocurre el inicio del consumo, mayor es la probabilidad de desarrollar dependencia severa. Además, la evidencia indica que la exposición a nicotina en etapas tempranas puede aumentar el riesgo de abuso posterior de otras sustancias psicoactivas, debido a la sensibilización del sistema dopaminérgico y la alteración de los mecanismos de control del impulso.⁷

Herramientas para la evaluación de la dependencia a la nicotina

La evaluación del grado de dependencia a la nicotina constituye un paso fundamental para orientar el tratamiento del tabaquismo, tanto en adultos como en población pediátrica y adolescente. Existen múltiples instrumentos validados que permiten cuantificar la severidad de la adicción y establecer estrategias terapéuticas personalizadas.

1. Cuestionario de dependencia de la nicotina (Fagerström)

Una de las herramientas más utilizadas es la Escala de Dependencia de la Nicotina de Fagerström, diseñada para estimar el nivel de dependencia física y psicológica en fumadores activos. El cuestionario original evalúa aspectos como:

- número de cigarrillos consumidos al día,
- dificultad para abstenerse de fumar,
- necesidad de fumar durante las primeras horas de la mañana,
- grado de control percibido sobre el hábito.

En población pediátrica y adolescente, se utiliza una versión modificada del Cuestionario de tolerancia de Fagerström, adaptada para reflejar los patrones de consumo en etapas tempranas. Este instrumento consta de siete ítems tipo Likert, salvo una pregunta final que evalúa la frecuencia de consumo en las primeras horas del día (Tabla 6a).^{7, 25}

El puntaje obtenido clasifica a los individuos en niveles de dependencia baja, moderada o alta, lo que permite orientar la necesidad de intervención intensiva o tratamiento farmacológico.

Tabla 6a.

Versión modificada del Cuestionario de Tolerancia de Fagerström para adolescentes.

Versión modificada del Cuestionario de Tolerancia de Fagerström	
1 ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?	a. Más de 26 cigarrillos al día (2) b. Alrededor de 16-25 cigarrillos al día (1) c. Alrededor de 1 a 15 cigarrillos al día (0) d. Menos de 1 al día (0)
2 ¿Inhalas?	a. Siempre (2) b. A menudo (1) c. Rara vez (1) d. Nunca (0)
3 ¿Qué tan pronto después de despertarte fumas tu primer cigarrillo?	a. Siempre (2) b. A menudo (1) c. Rara vez (1) d. Nunca (0)
4 ¿Qué cigarrillo odiarías dejar?	a. Primer cigarrillo de la mañana (1) b. Cualquier otro cigarrillo antes del mediodía (0) c. Cualquier otro cigarrillo en la tarde (0) d. Cualquier otro cigarrillo por la noche (0)
5 ¿Le resulta difícil abstenerse de fumar en lugares donde está prohibido (iglesia, biblioteca, cine, entre otros)?	a. Sí, muy difícil (1) b. Sí, difícil (1) c. No, normalmente no es difícil (0) d. No, nada difícil (0)
6 ¿Usted fuma incluso cuando está enfermo que se encuentra en cama la mayor parte del día?	a. Sí, siempre (1) b. Sí, bastante a menudo (1) c. No, normalmente no (0) d. No, nunca (0)
7 ¿Fuma más durante las primeras 2 horas que durante el resto del día?	a. Sí (1) b. No (0)
Información de puntuación: se obtiene una puntuación total sumando las puntuaciones obtenidas al responder cada pregunta, como se describe en los códigos de puntuación, para cada ítem. Los puntos de corte, que indican el nivel de dependencia, para la puntuación total son los siguientes: • 3-5 = Dependencia moderada. • 6-9 = Dependencia sustancial.	

Fuente: autorizado y adaptado de (25) Prokhorov AV, Pallonen UE, Fava JL, Ding L, Niaura R. Measuring nicotine dependence among high-risk adolescent smokers. *Addict Behav.* 1996 Jan-Feb;21(1):117-27. doi: 10.1016/0306-4603(96)00048-2.

2. Lista de verificación “Hooked on Nicotine Checklist” (HONC)

Otra herramienta ampliamente aplicada en adolescentes es la Hooked on Nicotine Checklist (HONC), que valora la pérdida de autonomía sobre el consumo de nicotina. Consta de 10 preguntas dicotómicas (sí/no) que identifican el momento en que el usuario comienza a experimentar pérdida de control sobre el uso de cigarrillos, vapeadores u otros productos que contienen nicotina.

Cada respuesta afirmativa se califica con un punto, y cualquier puntuación mayor a cero se considera indicativa del inicio del proceso adictivo. El HONC ha mostrado alta sensibilidad para detectar dependencia temprana, incluso en adolescentes que fuman de forma esporádica (Tablas 6b y 6c).^{7, 26}

Tabla 6b.

Lista de verificación para enganchados a nicotina.

1. ¿Alguna vez has intentado dejar de fumar, pero no has podido?	SI	NO
2. ¿Fuma ahora porque le resulta muy difícil dejar de fumar?	SI	NO
3. ¿Alguna vez te has sentido adicto al tabaco?	SI	NO
4. ¿Alguna vez ha tenido fuertes ansias de fumar?	SI	NO
5. ¿Alguna vez has sentido que realmente necesitabas un cigarrillo?	SI	NO
6. ¿Es difícil evitar fumar en lugares donde no se debe fumar, como la escuela?	SI	NO

Cuando intentaste dejar de fumar. . . (o, cuando hace tiempo que no consumes tabaco...)

7. ¿Le resultó difícil concentrarse porque no podía fumar?	SI	NO
8. ¿Te sentiste más irritable porque no podías fumar?	SI	NO
9. ¿Sentiste una fuerte necesidad o necesidad de fumar?	SI	NO
10. ¿Te sentiste nervioso, inquieto o ansioso porque no podías fumar?	SI	NO

Fuente: autorizado y adaptado de (26) Wheeler KC, Fletcher KE, Wellman RJ, Difranza JR. Screening adolescents for nicotine dependence: the Hooked On Nicotine Checklist. J Adolesc Health. 2004 Sep;35(3):225-30. doi: 10.1016/j.jadohealth.2003.10.004

Tabla 6c.

Lista de verificación de nicotina al vapear.

1. ¿Alguna vez has intentado dejar de vapear, pero no has podido?	SI	NO
2. ¿Vapeas ahora porque es muy difícil dejarlo?	SI	NO
3. ¿Alguna vez te has sentido adicto al vapeo?	SI	NO
4. ¿Alguna vez ha tenido fuertes antojos de vapear?	SI	NO
5. ¿Alguna vez has sentido que realmente necesitabas vapear?	SI	NO
6. ¿Es difícil evitar vapear en lugares donde no se debe hacerlo, como la escuela?	SI	NO

Cuando intentaste dejar de vapear. . . (o, cuando no has vapeado por un tiempo...)

7. ¿Le resultó difícil concentrarte porque no podías vapear?	SI	NO
8. ¿Te sentiste más irritable porque no podías vapear?	SI	NO
9. ¿Sentiste una fuerte necesidad o necesidad de vapear?	SI	NO
10. ¿Te sentiste nervioso, inquieto o ansioso porque no podías vapear?	SI	NO

Fuente: autorizado y adaptado de (7) American Academy of Pediatrics. Editors: Harold J. Farber and Matthew P. Bars. Preventing and Treating Tobacco and Nicotine use in Pediatrics: considerations for clinicians. A Clinical Support Chart, 2023

3. Penn State Electronic Cigarette Dependence Index (PS-ECDI)

Para la evaluación de la dependencia asociada al uso de cigarrillos electrónicos, se recomienda el empleo del Penn State Electronic Cigarette Dependence Index (PS-ECDI), una herramienta desarrollada por Foulds et al. en el Penn State Center for Research on Tobacco and Health (Penn State College of Medicine).

El cuestionario original fue diseñado para cuantificar la intensidad de la dependencia a los cigarrillos electrónicos en usuarios actuales o exfumadores, adaptando los principios de la escala de Fagerström a las particularidades del vapeo. Evalúa diez ítems relacionados con frecuencia de uso, aparición de síntomas de abstinencia, necesidad de vapear tras despertar, dificultad para abstenerse en lugares restringidos, y presencia de ansiedad o irritabilidad ante la abstinencia.

Cada pregunta puede puntuarse de manera binaria o por rangos de frecuencia, generando una escala de dependencia de 0 a 20 puntos. Los valores bajos (0–3) indican dependencia

mínima, mientras que las puntuaciones superiores a 13 reflejan dependencia severa. Esta herramienta ha demostrado validez y consistencia interna en estudios con grandes muestras de usuarios de cigarrillos electrónicos y es actualmente uno de los instrumentos más empleados para investigación clínica y vigilancia epidemiológica en el contexto del vapeo.³⁴

4. Pruebas de laboratorio complementarias

Además de los instrumentos psicométricos, se dispone de métodos objetivos de laboratorio que aportan información complementaria sobre la exposición y dependencia a la nicotina. Entre ellos se incluyen:

- Determinación de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado que refleja la exposición reciente al humo de tabaco.
- Medición de cotinina principal metabolito de la nicotina en muestras biológicas como orina, sangre o saliva, que permite estimar la cantidad de nicotina absorbida y la intensidad del consumo.^{6, 7}

Estas pruebas resultan útiles para la validación del diagnóstico, el seguimiento de la abstinencia y la evaluación de la efectividad del tratamiento en programas de cesación tabáquica.

Principios básicos del tratamiento de la dependencia de productos del tabaco

Existen intervenciones efectivas para apoyar la cesación del tabaquismo y del uso de cigarrillos electrónicos que incluyen estrategias conductuales y terapias farmacológicas aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA).

El tratamiento debe adaptarse al nivel de dependencia, la edad, el entorno familiar y la motivación del paciente.

Principios básicos del tratamiento

1. Identificar el consumo y la dependencia de productos de tabaco o nicotina.
2. Fomentar la motivación del paciente para dejar el consumo, mediante educación y asesoramiento empático.
3. Aplicar farmacoterapia aprobada, específica para la cesación tabáquica o del vapeo, cuando esté clínicamente indicada, para controlar los síntomas de abstinencia.
4. Implementar estrategias conductuales que ayuden a manejar la abstinencia, resistir el impulso de consumo y evitar las señales ambientales que perpetúan el hábito.⁷

El tratamiento de la dependencia nicotínica en adolescentes puede ser desafiante; sin embargo, cuando se utiliza un abordaje integral, los resultados suelen ser favorables. Aunque la evidencia sobre la farmacoterapia en este grupo aún es limitada, los estudios muestran una adecuada tolerancia y seguridad, sin eventos adversos graves comparados con placebo.

Es esencial abordar también los factores que perpetúan el consumo, como la influencia de pares, la falta de motivación interna, la comorbilidad psiquiátrica y el uso simultáneo de otras sustancias. Estos elementos refuerzan la continuidad del tabaquismo o vapeo en adolescentes y deben ser considerados dentro del plan terapéutico. (Figura 10)

Figura 10.

Claves terapéuticas para el manejo del tabaquismo.



Fuente: Iván Francisco Álvarez / Neumocenter

Abordaje del adolescente

El éxito terapéutico depende de una comunicación empática y del respeto por la autonomía del paciente. Se recomienda:

Preguntas clave para la consulta:

1. ¿Alguien en tu familia fuma o vapea?
 2. ¿Alguno de tus amigos fuma o usa cigarrillos electrónicos?
 3. ¿Has probado alguna vez un producto de tabaco o un dispositivo de vapeo?
 4. ¿Cuándo fue la última vez que lo usaste?
- Si la respuesta es **no**, ayude al joven a desarrollar habilidades de rechazo y reforzar sus razones para mantenerse libre de nicotina.
 - Si la respuesta es **sí**, explore sus motivos personales para abandonar el consumo y construya metas alcanzables de cambio.

Consejos para el profesional de salud:

- Utilizar términos familiares y ejemplos adaptados al contexto cultural del paciente.
- Favorecer un ambiente confidencial y seguro para la conversación.
- Pedir autorización antes de abordar el tema del tabaquismo o la adicción al vapeo, especialmente si hay padres o cuidadores presentes.

Modelo ACT (Preguntar – Aconsejar – Tratar)

El modelo ACT, propuesto por la American Academy of Pediatrics (AAP), ofrece tres pasos simples para incorporar el abordaje del tabaquismo en cada encuentro clínico pediátrico:

1. **Preguntar** de manera sistemática sobre el consumo de productos de tabaco o vapeo.
2. **Aconsejar** el abandono, utilizando mensajes breves, positivos y centrados en el paciente.
3. **Tratar**, ofreciendo asesoramiento, seguimiento y recursos disponibles (presenciales o digitales).

Este modelo se ha diseñado para permitir intervenciones breves y efectivas, sin interrumpir el flujo habitual de trabajo clínico. La AAP ofrece una guía completa en línea en: www.aap.org/youthcessation.

Utilice el Modelo ACT (Preguntar - Aconsejar - Tratar)

Utilice la estrategia de asesoramiento centrado en el paciente. En lo posible asesorar al adolescente de manera confidencial. Ver la ruta de asesoramiento.

Figura 11.

Hoja de asesoramiento centrado en el paciente.

PASO 1. Pregunte sobre el consumo de productos de tabaco	
PREGUNTAR: 1. ¿Alguno de tus familiares o amigos fuma o vapea? 2. ¿Has probado algún producto del tabaco?	
En caso afirmativo: PREGUNTAR: ¿Cuándo fue la última vez que fumó o vapeó? ¿Con qué frecuencia fuma o vapea? ¿Cómo crees que podría beneficiarte dejar de hacerlo?	En caso negativo: DECIR: "Cuéntame por qué no has probado fumar o vapear". HACER: - Ayude al paciente a encontrar sus propios motivos para dejar de seguir fumando y/o vapear. - Felicite al paciente por tomar una buena decisión. - Proporcione información adicional sobre cuán adictivo es el tabaco/nicotina, cómo la industria del tabaco y los cigarrillos electrónicos intenta engancharlos (como pescar con un anzuelo) y los beneficios/importancia de mantenerse libre de tabaco/vapeo. - Repetir la tamización en cada visita de supervisión sanitaria.
PASO 2. Proporcionar información.	
A continuación, analice con el paciente los beneficios personales de dejar de consumir productos de tabaco. - Mencione que la nicotina es una de las sustancias más adictivas conocidas. - Utilice ejemplos que probablemente resuenen en los jóvenes: Mejor rendimiento deportivo, mejor aliento, menos tos. - Asegúrate de enfatizar lo que sucederá inmediatamente después de dejar de fumar/vapear: Protege tu salud – Te ahorra dinero – Ayuda a evitar que te vuelvas más adicto – Aumenta tu independencia. DECIR: "Dejar el tabaco puede ser difícil, pero creo que se puede lograr. Estoy aquí para ayudar".	
PASO 3. Obtenga una respuesta.	
PREGUNTAR: "¿Está interesado en dejar de fumar/vapear?" En caso que la respuesta sea SI: Proporcione información útil: ¿Estás listo para fijar una fecha para dejar de fumar/vapear? - Existen programas y medicamentos que pueden ayudar a dejar de hacerlo: ¿Prefieres ayuda para dejar de hacerlo? ¿Prefieres recibir ayuda por mensaje de texto? ¿En línea o por teléfono? Elija un programa que satisfaga las necesidades de los jóvenes y vincúlelos mientras están en su consultorio: - Buscar ayudas en Aplicaciones: - Colombia: "Autoquídate", app de ayuda para dejar de fumar. - Ecuador: Línea de ayuda nacional: 171, opción 2. - Argentina: "Un Gran Día: Dejar de Fumar" app, tu compañero para dejar de fumar. - La Organización Panamericana de la Salud (OPS): Paho.org Si tiene tiempo en la visita, analice estrategias para: - Hacer frente a la abstinencia. - Desarrollar o perfeccionar habilidades de rechazo. - Obtenga apoyo de amigos y familiares. - Manejar situaciones difíciles.	
En caso que la respuesta sea NO: ¿Cuáles son sus preocupaciones relacionadas con la continuación? ¿Por qué utiliza el consumo de productos de tabaco? ¿Cuáles cree que son los beneficios de dejar de fumar? ¿Cuáles son sus obstáculos o barreras para detenerse? Además DECIR: Estaré aquí para ayudarte cuando estés listo para dejar de fumar.	
PASO 4. Acuerde un plan	
PREGUNTAR: ¿Estás listo para fijar una fecha para dejar de fumar/vapear?	HACER: - Anotar las decisiones tomadas y proporcionar una copia al paciente. - Proporcionar fórmulas según corresponda. - En el seguimiento, evalúe el progreso y los desafíos y ofrezca apoyo adicional. DECIR: Quiero saber de ti. ¿Cómo te va?. Volveré a consultarte en X semanas.

Tratamiento de la dependencia de la nicotina y otras sustancias

Tratamiento no farmacológico

El apoyo conductual constituye la base del tratamiento y puede realizarse en modalidad presencial, telefónica o virtual, con eficacia comparable entre formatos. Generalmente se ofrecen entre 4 y 8 sesiones, adaptadas al nivel de dependencia del paciente. (Tabla 7)

Tabla 7.

Estrategias de cesación no farmacológica.

Estrategias	Ejemplo de orientación
Sustituto	• Beber agua. • Coma como refrigerio un alimento crujiente y bajo en calorías (ejem: zanahorias, apio). • Chupar una ramita de canela, o una pajilla de plástico. • Masticar chicle sin azúcar.
Permanecer ocupado	• En lugar de fumar un cigarrillo o vapear después de comer, haz otras cosas (ejem: lavar los platos, salir a caminar, cepillarse los dientes). • El ejercicio sustituye un acto no saludable por uno saludable. Camine, trote, o incluso, simplemente suba y baje las escaleras unas cuantas veces.
Aprender a disfrutar la respiración	• Respire lenta y profundamente. • Respira a través de tu antojo. Inhale hacia arriba por la nariz y exhale por la boca. ¡Concéntrate en lo agradable que es respirar!
Reconocer y administrar señales sociales	• Evite amigos que fumen o vapeen. • Evite los lugares donde la gente fuma/vapea. • Pasar el tiempo libre en lugares donde no se permite fumar o vapear (ejem: museos, bibliotecas).
Desarrollas habilidades de rechazo para fumar	Si le ofrecen un producto de tabaco o vapeo, diga "No, gracias" "No uso (tabaco y/o cigarrillos electrónicos)".
Cambiar la percepción del tabaquismo	Informar al paciente acerca del impacto negativo del vapeo (impacto en el rendimiento deportivo, académico, salud mental y emocional, etc)
Autoregistro del cambio	• Mantenga un registro de consumo de tabaco y/o cigarrillos electrónicos. • Intente escribir cada vez que utiliza un producto, esto ayuda a ser más consciente del uso, en lugar de que sea solo un reflejo sin sentido. • También ayuda a evidenciar el progreso del tratamiento.

Fuente: autorizado y adaptado de ⁷ American Academy of Pediatrics. Editors: Harold J. Farber and Matthew P. Bars. Preventing and Treating Tobacco and Nicotine use in Pediatrics: considerations for clinicians. A Clinical Support Chart, 2023

Principales modalidades de intervención:

A. Terapia cognitivo-conductual (TCC)

Ayuda al paciente a identificar los factores desencadenantes del consumo (personas, lugares o situaciones) y a desarrollar habilidades para prevenir recaídas. Se enfatiza el aprendizaje de técnicas de afrontamiento y relajación, y la reestructuración de pensamientos asociados al consumo compulsivo.

B. Entrevistas motivacionales

Utilizan un enfoque centrado en el paciente para explorar ambivalencias y reforzar la autoeficacia. El consejero destaca las discrepancias entre los valores del joven y su conducta actual, ayudándolo a construir una motivación intrínseca para el cambio. Este método ha mostrado tasas de cesación más altas que los consejos breves o la atención habitual.

C. Terapias basadas en la conciencia plena

Buscan desarrollar atención consciente hacia las sensaciones y pensamientos que provocan el deseo de fumar o vapear, lo que permite reconocerlos sin actuar impulsivamente. Los pacientes aprenden a tolerar emociones negativas sin recurrir al consumo. La evidencia sugiere que este enfoque mejora la regulación emocional y reduce el riesgo de recaída.

D. Apoyo telefónico y líneas de ayuda

En varios países existen líneas gratuitas para dejar de fumar o vapear, que proporcionan información, seguimiento y materiales educativos. En América Latina, la OPS/PAHO dispone de recursos en www.paho.org.

E. Intervenciones digitales

El uso de mensajes de texto, aplicaciones móviles y redes sociales ha demostrado aumentar las tasas de abandono del vapeo entre adolescentes. En un ensayo clínico aleatorizado, un programa de mensajería móvil se asoció con un incremento significativo de la cesación autoinformada entre usuarios jóvenes de cigarrillos electrónicos.²⁷

En la Tabla 8 se resumen los pasos recomendados para dejar de consumir productos de tabaco integrando la terapia no farmacológica y farmacológica; y en la Tabla 9, se enfatiza el enfoque para la toma de decisiones en relación con medicamentos.

Tabla 8.

Pasos para dejar de consumir productos de tabaco en niños y adolescentes.

PASOS	ORIENTACIÓN
1. Ayude a la persona a identificar su motivación para dejar el uso de productos de tabaco/nicotina.	La preparación para el cambio implica los siguientes conceptos clave: 1. Importancia: ¿Qué importancia tiene realizar el cambio? (¿Puedo parar cuando quiera? ¿Simplemente no es importante para mí ahora?). 2. Confianza: ¿Qué tan seguros están de poder realizar el cambio? ("Quiero parar, pero no puedo hacerlo ahora porque...")
2. Ayude a la persona a identificar estrategias para gestionar señales sociales relacionadas con uso de productos del tabaco/nicotina.	• Qué hacer con amigos que fuman/vapean. • Desarrollar habilidades de rechazo. • Controle el consumo de alcohol, que a menudo es un factor asociado al tabaquismo. • Manejar situaciones que lo ponen a uno en riesgo de fumar/vapear. • Maneje otras señales para fumar/vapear. • Administrar/remitir para el manejo del uso de otras sustancias tales como: la marihuana, otras sustancias ilícitas o el uso no médico de drogas de prescripción. • Manejar/remitir para el manejo de otras condiciones psiquiátricas coexistentes. Nota: Para los adolescentes, las señales sociales, el consumo de otras sustancias y las condiciones psiquiátricas coexistentes pueden ser importantes para reforzar el consumo continuo de productos de tabaco. Para los adultos, la adicción física a la nicotina suele ser una barrera importante para dejar de consumir productos de tabaco.
3. Ayude a la persona a encontrar estrategias para manejar síntomas de abstinencia y la compulsión al consumo de productos del tabaco/nicotina.	Se pueden utilizar medicamentos para suprimir la abstinencia. • Aquellos con una adicción más grave a la nicotina tienen menos probabilidades de poder dejar de fumar sin farmacoterapia y pueden necesitar múltiples medicamentos y ciclos prolongados. • La farmacoterapia disminuye las tasas de abandono del hábito de fumar en adultos con cualquier nivel de dependencia de la nicotina. Se pueden utilizar medicamentos de terapia de reemplazo de nicotina de acción más corta aprobados por la FDA (por ejemplo, pastillas de chicle de nicotina) según sea necesario, solo o en combinación con otra farmacoterapia para controlar los síntomas de abstinencia. ¿Qué hacer frente a la abstinencia? • Mantente ocupado (no dejes espacio para la nicotina). • Ejercicio. • Meditación/oración/autoconciencia como estrategias complementarias.

PASOS	ORIENTACIÓN
4. Crear asociaciones aversivas contra el tabaquismo.	Un ejemplo es el “frasco de trasero que tose”. Dirija a los pacientes que fuman a: Coloque las colillas y las cenizas en un frasco limpio con tapa de rosca. Llene el frasco hasta un tercio de su capacidad con agua. Antes del siguiente cigarrillo, desenrosque el frasco y sienta el mal olor. Esta experiencia negativa puede ayudar a romper la asociación positiva con el tabaco.
5. Buscar apoyo	Llamar a profesionales expertos en el tema. Buscar ayudas en Aplicaciones: • 1-855-DÉJELO-YA • Colombia: “Autocuédate”, app de ayuda para dejar de fumar. • Brasil: Línea de ayuda nacional: 0800 61 1997 • México: Línea de ayuda nacional: 01800 911 2000 • Perú: Línea de ayuda nacional: 1-877-335-2567 • Ecuador: Línea de ayuda nacional: 171 opción 2 • Argentina: “Un Gran Día: Dejar de Fumar” app, tu compañero para dejar de fumar. • La Organización Panamericana de la Salud (OPS): Paho.org
6. Si la persona está lista para dejar de consumir productos de tabaco, desarrolle un plan para dejar su consumo y establezca una fecha para “dejar de consumir”.	• Planificar para: – Los cambios y apoyos sociales que serán necesarios para detener el consumo. – Manejar las señales sociales/emocionales para consumir productos de tabaco. – Manejar la abstinencia de nicotina. • Establezca una fecha para dejar de consumir productos de tabaco.
7. Si la persona no está lista para detenerse, considere pasos intermedios.	• Intente detenerse por un día (o incluso varias horas). • Inicie una prueba de medicación para reducir la abstinencia. • Mantenga el consumo de productos de tabaco únicamente al aire libre. • Establezca una fecha de seguimiento.

Fuente: autorizado y adaptado de ⁷ American Academy of Pediatrics. Editors: Harold J. Farber and Matthew P. Bars. Preventing and Treating Tobacco and Nicotine use in Pediatrics: considerations for clinicians. A Clinical Support Chart, 2023

Tabla 9.

Enfoque para la toma de decisiones en relación con medicamentos.

Consideraciones	Chicles/Pastillas de Nicotina	Parche de Nicotina	Vareniclina	Bupropión
Ventajas	No administrar este medicamento cuando el paciente aún no está listo para dejar el consumo de productos de tabaco. Disponible sin fórmula médica.	• No administrar este medicamento cuando el paciente aún no está listo para dejar el consumo de productos de tabaco. • Disponible sin fórmula médica. • Al ser un producto de liberación lenta, es mucho más fácil suspenderlo que los cigarrillos convencionales o los cigarrillos electrónicos.	Es el medicamento más eficaz, cuando se utiliza como monoterapia.	Puede ser útil si el paciente también tiene problemas de ansiedad o depresión.

Consideraciones	Chicles/Pastillas de Nicotina	Parque de Nicotina	Vareniclina	Bupropión
Desventajas	Es posible que sea necesario utilizarlo varias veces al día para controlar la abstinencia.	- Puede causar irritación en la piel, sueños vívidos o pesadillas. - Demasiada nicotina puede provocar náuseas, dolor de cabeza y mareos.	Efectos secundarios más comunes incluyen: náuseas, insomnio, sueños vívidos y estreñimiento. Estos efectos secundarios generalmente mejoran con el tiempo.	Puede causar insomnio, boca seca, dolor de garganta, dolores de cabeza o picazón.
Para tener en cuenta	No puede masticarse como un chicle común. Si se traga la nicotina, puede causar náuseas e hipo. Puede usarse como "premedicación" antes de momentos en los que el paciente tenga mayor riesgo de consumir tabaco. Si hay dificultades para masticar, el paciente puede usar una pastilla en lugar del chicle. Puede combinarse con otros medicamentos para la dependencia del tabaco.	Se puede retirar antes de acostarse si hay problemas con sueños desagradables.	Puede iniciarse antes de que el paciente esté listo para dejar el consumo de productos de tabaco.	Está contraindicado si el paciente tiene un trastorno convulsivo, trauma craneal grave, anorexia/bulimia, un ataque cardíaco reciente o angina inestable. No puede usarse si el paciente ha tomado un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) en los últimos 14 días. Es más efectivo cuando se combina con vareniclina y/o un parche de nicotina.

Fuente: autorizado y adaptado de ⁷ American Academy of Pediatrics. Editors: Harold J. Farber and Matthew P. Bars. Preventing and Treating Tobacco and Nicotine use in Pediatrics: considerations for clinicians. A Clinical Support Chart, 2023

Tratamiento farmacológico

En casos de dependencia moderada o severa, y cuando las intervenciones conductuales no son suficientes, puede considerarse la farmacoterapia bajo supervisión médica.

Terapia de reemplazo con nicotina (TRN): parches, chicles o tabletas, adaptadas según edad y nivel de dependencia.

Bupropión y vareniclina: no están aprobados universalmente para menores de 18 años, pero su uso puede evaluarse de forma individual bajo indicación especializada.

Es indispensable educar al paciente y su familia sobre los posibles efectos secundarios, reforzar la adherencia y combinar el tratamiento con acompañamiento psicológico.

Enfoque clínico y medicamentos

Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico en niños o adolescentes, es esencial realizar una evaluación individualizada y discutir el plan con los cuidadores y el propio paciente, buscando la estrategia más adecuada para cada caso.

En la Tabla 9 se resume el enfoque de toma de decisiones sobre el uso de medicamentos, y en la Tabla 10 se presentan los principales fármacos indicados para el manejo de la dependencia a la nicotina, junto con las recomendaciones de uso y dosificación según la evidencia más reciente.

Tabla 10.

Farmacoterapia para la adicción al tabaco. Dosificación de medicamentos y otra información práctica.

Consideraciones	Chicles/Pastillas de Nicotina	Parche de Nicotina	Vareniclina	Bupropión
Dosificación	- 1er cigarrillo >30 minutos después de despertarse, use el chicle/pastilla de 2 mg. - 1er cigarrillo <30 minutos después de despertarse, use el chicle/pastilla de 4mg. - Si es necesario para que las personas que fuman <10 cig/día se sientan cómodas, se pueden recetar un chicle/ pastilla de 4mg.	- <10 cig/día, comenzar con 14 mg todos los días (paso 2) durante >6 semanas >10 cig/d, comenzar con 21 mg todos los días. (Paso 1) durante >6 semanas. - Quienes fuman < 10 cig/día pueden usar 21 mg todos los días (paso 1)	- Comience <1 semana antes de la fecha prevista para dejar de fumar: 0,5 mg por vía oral todas las mañanas durante las 3 días y luego 0,5 por vía oral 2 veces al día durante 4 días. Luego 1mg oral 2 dos veces al día durante 11 semanas a 6 meses.	Días 1 a 3: 150mg por vía oral todas las mañanas y luego día 4 a semana 12 (o fin del día del tratamiento): 150mg SR dos veces al día o 300mg XL por vía oral todas las mañanas.
¿Cómo utilizar? (instrucciones para el paciente)	- Mastique lentamente hasta que sienta un sabor picante o un leve cosquilleo (aproximadamente 15 masticaciones lentas o 1 minuto), luego manténgalo durante 1 minuto entre la mejilla y la encía. - Repita, colocando el chicle en otra zona de la boca entre la mejilla y la encía. Evite beber o comer cualquier cosa, excepto agua durante al menos 15 minutos antes y después de usar el chicle.	- Aplique 1 parche sobre la piel limpia, seca y sin vello, como la parte superior o interna del brazo, la parte superior de la espalda, los hombros, la parte inferior de la espalda o cadera. - Evite las cremas hidratantes o el jabón humectante y lávese las manos después del uso. - Rote el sitio diariamente, puede quitarse el parche antes de acostarse para evitar problemas con los sueños vívidos. Guarde los parches a temperatura ambiente.	Tómelo con comidas completas y un vaso lleno de agua. No lo tomes antes de acostarte.	- Tómallo con comida. Para reducir el insomnio, considere tomar 300mg XL todas las mañanas.

Consideraciones	Chicles/Pastillas de Nicotina	Parche de Nicotina	Vareniclina	Bupropión
¿Cuánto tiempo usar?	- A medida que se controlan los síntomas de abstinencia a la nicotina, la dosis se puede reducir gradualmente. Si se repiten los desagradables síntomas de abstinencia, vuelva a la dosis con la que se controló bien la abstinencia.	- A medida que se controlan los síntomas de abstinencia a la nicotina, la dosis se puede reducir gradualmente. Si se repiten los síntomas desagradables de abstinencia, vuelva a la dosis con la que se controló bien la abstinencia.	- El tratamiento estándar es 11 semanas a 6 meses. - Cursos de tratamiento más largo el "tratamiento que estándar" conducen a un abandono más sostenido del hábito de fumar.	-El tratamiento estándar es 11 semanas a 6 meses.
Consejos de uso.	- El producto no se mastica como el chicle, la nicotina ingerida puede provocar náuseas e hipo. - Puede usarse para "premedicar" antes de los momentos en que el paciente esté en riesgo de consumir productos de tabaco. - Si tiene dificultad para masticar, el paciente puede utilizar una pastilla en lugar del chicle	- Se puede retirar antes de acostarse si hay problemas con sueños desagradables. - Puede iniciarse antes de que el paciente deje de consumir productos de tabaco; sin embargo, si el paciente consume un producto de tabaco mientras usa el parche, puede tener síntomas desagradables debido a demasiada nicotina. - Pueden combinarse con otros medicamentos para el tratamiento del tabaquismo.	- Puede iniciarse antes de que el paciente esté listo para dejar el producto de tabaco. Usar o comprometerse a una fecha para dejar de fumar. Debe tomarse con comidas completas y un vaso lleno de agua, no se puede tomar antes de acostarse. - Puede combinarse con otros medicamentos para el tratamiento del tabaquismo.	- Contraindicado si el paciente tiene trastorno convulsivo, traumatismo craneocefálico grave, anorexia/bulimia, ataque cardíaco reciente o angina inestable. - No se puede utilizar si el paciente ha utilizado un inhibidor de la monoaminoxidasa en los últimos 14 días. - Se puede combinar con otros medicamentos para el tratamiento del tabaquismo.

Fuente: autorizado y adaptado de ⁷ American Academy of Pediatrics. Editors: Harold J. Farber and Matthew P. Bars. Preventing and Treating Tobacco and Nicotine use in Pediatrics: considerations for clinicians. A Clinical Support Chart, 2023

A) Terapia de reemplazo con nicotina (TRN)

Las terapias de reemplazo de nicotina actúan sobre los receptores nicotínicos del cerebro, ayudando a aliviar los síntomas de abstinencia y las ansias de fumar o vapear que suelen conducir a la recaída.

Estas terapias se recomiendan especialmente en las primeras etapas del proceso de cesación y en personas con dependencia significativa. Su uso prolongado ha demostrado ser seguro y eficaz.

- El uso combinado de un parche transdérmico (liberación continua) junto con una forma de liberación rápida (chicle, comprimido, spray nasal o inhalador) es más efectivo que el uso individual de cualquiera de ellos.
- La TRN puede aumentar los índices de éxito entre un 50% y 70%, especialmente cuando se asocia a estrategias conductuales.

- Los parches de nicotina utilizados por períodos de hasta 24 semanas no han mostrado efectos adversos significativos.

B) Bupropión

El bupropión, disponible en formulaciones de liberación inmediata y prolongada, fue aprobado originalmente como antidepresivo. Actúa inhibiendo la recaptación de norepinefrina y dopamina, dos neurotransmisores implicados en los mecanismos de recompensa.

Su acción favorece la reducción del deseo de fumar y la ansiedad durante la abstinencia.

Los ensayos clínicos han demostrado que el bupropión duplica las probabilidades de éxito para dejar de fumar comparado con placebo, tanto a corto como a largo plazo, y presenta una eficacia similar a la terapia de reemplazo nicotínico.

En adolescentes, su uso debe ser cuidadosamente valorado, considerando los antecedentes psiquiátricos y el riesgo de efectos adversos.

C) Vareniclina

La vareniclina es un agonista parcial del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$. Reduce los síntomas de abstinencia y bloquea parcialmente el efecto de refuerzo de la nicotina.

Diversos estudios muestran que este fármaco aumenta significativamente las tasas de cesación frente al placebo, y que su eficacia es superior a la de la TRN y el bupropión cuando se emplea en monoterapia.

En entornos de atención primaria, el 44% de los pacientes tratados con vareniclina sola o en combinación con apoyo psicológico se mantuvieron libres de consumo de tabaco hasta dos años después. Los mejores resultados se logran cuando el paciente recibe asesoramiento conductual simultáneo y seguimiento periódico.

D) Combinación de medicamentos

El uso combinado de TRN con bupropión o vareniclina puede incrementar la eficacia en pacientes con alta dependencia.

La evidencia más reciente sugiere que esta estrategia podría facilitar la abstinencia, especialmente cuando se complementa con apoyo conductual intensivo.

Una revisión sistemática reciente (Butler et al., 2025) evaluó intervenciones para la cesación del vapeo en adolescentes y jóvenes adultos. Los resultados indicaron que las estrategias digitales como los mensajes de texto personalizados y la combinación de fármacos mostraron una tendencia favorable al aumento de las tasas de abandono del vapeo, aunque con nivel de certeza bajo debido a la escasez de estudios controlados.²⁸

Estos hallazgos subrayan la necesidad de ensayos clínicos pediátricos específicos para determinar con mayor precisión la seguridad y efectividad de los tratamientos farmacológicos en esta población.

E) Medicina de precisión

La investigación actual se orienta hacia la personalización del tratamiento farmacológico según las características biológicas e incluso genéticas de cada individuo.

El campo de la farmacogenética explora cómo las variaciones genéticas influyen en la metabolización de la nicotina y en la respuesta terapéutica a distintos medicamentos.

Por ejemplo, las personas con metabolismo rápido de nicotina tienden a presentar mayor consumo diario, niveles más altos de dependencia y mayores dificultades para dejar de fumar o vapear.

Identificar estos perfiles genéticos podría permitir ajustar dosis, duración y tipo de fármaco, para poder optimizar la eficacia terapéutica y reducir efectos adversos.

F) Perspectivas futuras

La tendencia actual en investigación busca integrar enfoques multimodales, que combinen:

- terapia de reemplazo con nicotina,
- tratamiento farmacológico personalizado,
- acompañamiento psicológico y
- herramientas tecnológicas de seguimiento remoto.

La evidencia emergente apunta a que la combinación de farmacoterapia y estrategias digitales como aplicaciones móviles o mensajería estructurada ofrece un potencial prometedor para adolescentes y jóvenes adultos.

Estos avances reflejan una evolución del paradigma terapéutico, pasando de un enfoque uniforme a uno centrado en el paciente, donde la biología, el contexto social y la motivación personal definen el éxito de la cesación.

Documentos y recursos disponibles para consulta

Recursos para profesionales de la salud

- **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).** Guía SEPAR de práctica clínica de tratamiento farmacológico del tabaquismo. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1AwOBj5n6VxcQWuBAqomVNML-QomKjxFi/view> ²⁹
- **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).** Infografía: Efectos del tabaquismo sobre la salud. Disponible en: <https://www.separ.es/node/418> ³⁰
- **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).** Notas de prensa. Disponible en: <https://www.separ.es/enlosmedios> ³¹
- **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).** Revista del área de tabaquismo: Prevención del Tabaquismo. Disponible en: <https://www.separ.es/separcontenidos.es/site/?q=node/32> ³²

Recursos para pacientes

- **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).** Infografías educativas: Nuevas formas de consumo del tabaco. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1izSrTs1lqzJqYCZtA_SbzJ89xfj2li1Y/view ³⁵
- **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).** ¿Qué es el tabaquismo? Disponible en: <https://www.separ.es/?q=node/882> ³⁶
- **SEPAR.** Guía para pacientes: "Tabaco no me fumes". Disponible en: https://drive.google.com/file/d/0B3-GelWPMn4dcm1STNxaGJ1cEE/view?resourcekey=0-AljC-_x7a2bV1kJlWh9_rA ³⁷
- **SEPAR.** Folleto informativo sobre tabaquismo. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/0B3-GelWPMn4dekZsc3JSczhkRDA/view?resourcekey=0-iBj-4KgLjofKK54rq6wn8w> ³⁸
- **SEPAR.** Póster educativo "Tabaco". Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/0B3-GelWPMn4dQTIKV2cxdkpVeW8/view?resourcekey=0-6IYZPYKpH31Rf5T1BluiTQ> ³⁹
- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Campaña "Consejos de exfumadores". Disponible en: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/spanish/dejar-fumar/index.html> ⁴⁰

Recursos para dejar de fumar

Teléfonos, aplicaciones y plataformas

- **Línea gratuita en EE. UU.:** 1-855-DEJÉLO-YA
- **Colombia:** aplicación Autocúdate para dejar de fumar.
- **Brasil:** línea nacional de ayuda: 0800 61 1997
- **México:** línea nacional de ayuda: 01 800 911 2000
- **Perú:** línea nacional de ayuda: 1-877-335-2567

- **Ecuador:** línea nacional de ayuda: 171 opción 2
- **Argentina:** aplicación Un Gran Día: Dejar de Fumar – tu compañero para dejar de fumar.
- **Uruguay:** <https://www.uata.org.ar>
- **Costa Rica:** <https://iafa.go.cr>
- **Organización Panamericana de la Salud (OPS):** <https://www.paho.org/es/temas/control-tabaco/sarah-recurso-digital-que-ayuda-dejar-fumar-tabaco>

Mensajes clave

Cualquier forma de tabaquismo ya sea convencional o mediante dispositivos electrónicos tiene efectos negativos comprobados sobre la salud humana. Por ello, resulta fundamental fortalecer las medidas preventivas y la educación en población pediátrica y adolescente. Las estrategias dirigidas a la sensibilización, detección temprana y atención médica constituyen oportunidades clave para la prevención.

Se recomienda tamizar sistemáticamente el consumo de productos de tabaco o nicotina, realizar asesoramiento preventivo y conductual oportuno, e identificar de forma precoz los signos y síntomas de adicción a la nicotina, con el fin de establecer el tratamiento multidimensional y el seguimiento adecuados.⁴¹⁻⁴⁵

Principales mensajes basados en evidencia

- Los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN) afectan la salud respiratoria y se han asociado con daño pulmonar irreversible y otras consecuencias a largo plazo.
- Aunque su venta no está legalizada en muchos países, los cigarrillos electrónicos están cada vez más disponibles en el mercado, en una amplia variedad de diseños, colores y sabores, promovidos falsamente como una alternativa “más segura” o una ayuda para dejar de fumar. La evidencia científica actual no respalda estas afirmaciones.
- Los cigarrillos electrónicos funcionan mediante una batería que calienta un líquido compuesto por propilenglicol, glicerina vegetal, aromatizantes y, en muchos casos, nicotina. A pesar de denominarse “vapear”, el aerosol inhalado no es vapor de agua, sino una mezcla de partículas químicas y metales potencialmente tóxicos.
- La ausencia de combustión del tabaco se utiliza como argumento comercial para presentarlos como “productos sin humo”. Sin embargo, esto no implica ausencia de riesgo: los aerosoles contienen sustancias tóxicas que afectan el sistema respiratorio y cardiovascular.
- Se ha instalado una percepción errónea de menor daño en los vapeadores. Aunque algunos estudios sugieren que podrían emitir menos compuestos tóxicos que los cigarrillos tradicionales, ello no significa que sean inocuos.
- Muchos aerosoles de cigarrillos electrónicos contienen metales pesados, compuestos carbonílicos y sustancias irritantes, cuyo efecto acumulativo aún se está investigando.
- Estudios clínicos y epidemiológicos recientes vinculan el uso prolongado de estos dispositivos con lesiones pulmonares agudas, inflamación bronquial y disfunción endotelial.
- La evidencia demuestra que los SEAN no son una herramienta eficaz para dejar de fumar. Por el contrario, están atrayendo a nuevos usuarios jóvenes, convirtiéndose en una puerta de entrada a la adicción nicotínica.
- El consumo de cigarrillos electrónicos incrementa el riesgo de recaída en personas que habían abandonado el tabaco: los exfumadores que vapean tienen más del doble de probabilidad de volver a fumar comparado con quienes no los usan.
- Aunque los cigarrillos electrónicos contienen menos sustancias que el tabaco combustible, varios estudios han identificado compuestos químicos únicos del vapeo, cuyos efectos crónicos son desconocidos.

- La investigación científica ha identificado más de 7.000 sustancias químicas en los cigarrillos convencionales; los cigarrillos electrónicos comparten una parte de esas sustancias y añaden nuevas, específicas de sus líquidos y aromatizantes.
- Se han identificado sustancias citotóxicas y carcinogénicas en las emisiones de vapeo, y reportes clínicos asocian su uso con daño pulmonar, alteraciones cardiovasculares y trastornos del desarrollo cerebral en adolescentes.
- Ningún estudio ha demostrado que los cigarrillos electrónicos sean seguros o eficaces como método de cesación tabáquica. De hecho, muchos usuarios jóvenes que inician con vapeo terminan desarrollando consumo dual o dependencia prolongada.
- En conclusión, no existe justificación para el uso de cigarrillos electrónicos. La evidencia disponible muestra más riesgos que beneficios, especialmente en niños, adolescentes y mujeres embarazadas.
- Las estrategias más efectivas para dejar de fumar siguen siendo la cesación total, acompañada de intervenciones médicas y psicológicas basadas en evidencia.
- Se recomienda siempre buscar apoyo profesional especializado para el abandono del tabaco o del vapeo, y consultar las lecturas complementarias y recursos recomendados.⁴⁶⁻⁶⁰

Financiamiento: los autores declaran que no recibieron apoyo financiero, patrocinio institucional ni subvención externa para la realización de este trabajo.

Conflictos de interés: HJF fue autor o coautor de policy statements toolkits sobre el tema del tratamiento de tabaquismo para el American Thoracic Society, el American College of Chest Physicians y el American Academy of Pediatrics. GEZ es Profesor Asociado Regular con tiempo parcial (PTR-2) de la Cátedra de Medicina y Cirugía FACIMED Universidad Nacional del Comahue. Recibió honorarios de la industria farmacéutica en los últimos cinco años por participaciones en advisory board, speaker (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Abbot, Sanofi). Los otros autores declaran que no presentan conflictos de interés en relación con el contenido de este manuscrito, ni mantienen vínculos personales, académicos o económicos con la industria del tabaco o sus afiliadas.

Declaración de cumplimiento ético: No aplica aprobación de comité de ética

Contribuciones de los autores: Conceptualización, metodología: IFAO, HJF, LA, LG, GZ. Escritura – borrador original: IFAO, HJF, LA, LG, GZ, FA, NMV. Supervisión, administración del proyecto: IFAO. Investigación, revisión de la evidencia; escritura, revisión, edición; validación: todos los autores.

El Editor en jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó la versión final del artículo.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre la epidemia mundial del tabaquismo. Ginebra: OMS; 2023 [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374809/9789240083318-spa.pdf?sequence=1>
2. The Tobacco Atlas. Prevalence of current smoking – Youth e-cigarette prevalence [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://tobaccoatlas.org/challenges/prevalence/>
3. Park-Lee E, Ren C, Cooper M, Cornelius M, Jamal A, Cullen KA. Tobacco product use among middle and high school students — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(45):1429–35. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7145a1>
4. Álvarez-Orozco IF, Jurado-Hernández J, Marín-Agudelo H, Salvador-Oscco E, Caira-Chuquineyra B, Fernández-Guzmán D. Proportion of electronic cigarette use in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis [manuscrito no publicado]. 2025.
5. Birdsey J, Cornelius M, Jamal A, Park-Lee E, Cooper MR, Wang J et al. Tobacco product use among U.S. middle and high school students — National Youth Tobacco Survey, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1173–82. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7244a1>
6. Di Cicco C, Sephic M, Beni A, Comberiati P, Peroni DG. How e-cigarettes and vaping can affect asthma in children and adolescents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022;22(2):86–94. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000807>
7. Farber HJ, Bars MP. Preventing and treating tobacco and nicotine use in pediatrics: considerations for clinicians. A clinical support chart. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2023.

8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diccionario visual de productos de cigarrillos electrónicos o vapeo [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-spanish-508.pdf
9. Jonas A. Impact of vaping on respiratory health. *BMJ* 2022;378:e065997. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065997>
10. Albright K, Villandre J, Crotty Alexander LE, Zhang M, Benam KH, Evankovich J et al. The paradox of the safer cigarette: understanding the pulmonary effects of electronic cigarettes. *Eur Respir J* 2024;63:2301494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2023>
11. Fenech A, Baatjes N, Gunasuntharam K. Fifteen-minute consultation: What paediatricians need to know about vaping. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2024;109:60–65. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324752>
12. Wills TA, Soneji SS, Choi K, Jaspers I, Tam EK. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *Eur Respir J* 2021;57:1901815. <https://doi.org/10.1183/13993003.01815-2019>
13. Alnajem A, Redha A, Alroumi D, Alshammasi A, Ali M, Alhussaini M et al. Use of electronic cigarettes and secondhand exposure to their aerosols are associated with asthma symptoms among adolescents: a cross-sectional study. *Respir Res* 2020;21:300. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01569-9>
14. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF Jr, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and water-pipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J* 2020;41(41):4057–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa460>
15. Farber HJ, Sockrider MM. Chapter 26: Tobacco smoke exposure and children. En: *Pediatric pulmonology, asthma, and sleep medicine*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
16. Mylocopos G, Wennberg E, Reiter A, Hébert-Losier A, Filion KB, Windle SB, et al. Interventions for preventing e-cigarette use among children and youth: a systematic review. *Am J Prev Med* 2024;66(2):351–70. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2023.09.028>
17. Lorenzo-Blanco EI, Unger JB, Thrasher JF. E-cigarette use susceptibility among youth in Mexico: the roles of remote acculturation, parenting behaviors, and internet use frequency. *Addict Behav* 2021;113:106688. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106688>
18. Weser UV, Duncan LR, Pendergrass TM, Fernandez C-S, Fiellin LE, Hieftje KD. A quasi-experimental test of a virtual reality game prototype for adolescent e-cigarette prevention. *Addict Behav* 2021;112:106639. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106639>
19. Chávez C, Rousseau-Pierre C, Bu A, Gonzalez MP. Improving the delivery of e-cigarette screening and counseling services to adolescents. *J Adolesc Health* 2022;70(4 Suppl):S92–3. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2022.01.094>
20. Duncan LR, Pearson ES, Maddison R. Smoking prevention in children and adolescents: a systematic review of individualized interventions. *Patient Educ Couns* 2018;101(3):375–88. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.09.011>
21. Thomas RE, McLellan J, Perera R. Effectiveness of school-based smoking prevention curricula: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(3):e006976. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006976>
22. Plaisime M, Robertson-James C, Mejia L, Núñez A, Wolf J, Reels S. Social media and teens: a needs assessment exploring the potential role of social media in promoting health. *Soc Media Soc* 2020;6(1):2056305119886025. <https://doi.org/10.1177/2056305119886025>
23. Hair EC, Kreslake JM, Rath JM, Pitzer L, Bennett M, Vallone D. Early evidence of the associations between an anti-e-cigarette mass media campaign and e-cigarette knowledge and attitudes: results from a cross-sectional study of youth and young adults. *Tob Control* 2021;32(2):179–87. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056047>
24. Giustini D, Ali SM, Fraser M, Kamel Boulos MN. Effective uses of social media in public health and medicine: a systematic review of systematic reviews. *Online J Public Health Inform* 2018;10(2):e215. <https://doi.org/10.5210/ojphi.v10i2.8270>
25. Prokhorov AV, Pallonen UE, Fava JL, Ding L, Niaura R. Measuring nicotine dependence among high-risk adolescent smokers. *Addict Behav* 1996;21(1):117–27. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(96\)00048-2](https://doi.org/10.1016/0306-4603(96)00048-2)
26. Wheeler KC, Fletcher KE, Wellman RJ, Difranza JR. Screening adolescents for nicotine dependence: the Hooked on Nicotine Checklist. *J Adolesc Health* 2004;35(3):225–30. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2003.10.004>
27. Graham AL, Cha S, Jacobs MA, Amato MS, Funsten AL, Edwards G, Papandonatos GD. A vaping cessation text message program for adolescent e-cigarette users: a randomized clinical trial. *JAMA* 2024;332(9):713–21. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.11057>
28. Butler AR, Lindson N, Livingstone-Banks J, Nottley C, Turner T, Rigotti NA et al. Interventions for quitting vaping. *Cochrane Database Syst Rev* 2025;1(1):CD016058. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD016058.pub2>
29. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Guía SEPAR de práctica clínica de tratamiento farmacológico del tabaquismo. [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1AwOBj5n6VxcQWuBAqomVNML-QomKxjFi/view>
30. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Infografía: Efectos del tabaquismo sobre la salud. [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/418>
31. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Notas de prensa [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://www.separ.es/enlosmedios>
32. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Revista del área de tabaquismo: Prevención del tabaquismo. [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://www.separ.es/separcontenidos.es/site/?q=node/32>
33. Jurado J, Álvarez IF, Oscco E, Caira-Chuquineyra B, Marín-Agudelo H, Fernández-Guzmán D. Clinical features, radiological findings, and deaths in patients with e-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI): a systematic review and meta-analysis. Datos no publicados; 2025.
34. Foulds J, Veldheer S, Yingst J, Hrabovsky S, Wilson SJ, Nichols TT et al. Development of a questionnaire for assessing dependence on electronic cigarettes among a large sample of ex-smoking e-cigarette users. *Nicotine Tob Res* 2015;17(2):186–92. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu204>

Recursos para pacientes:

35. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Infografías educativas: Nuevas formas de consumo del tabaco [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1izSrTs1lqzjqYCZTA_SbzJ89xfj2li1Y/view
36. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). ¿Qué es el tabaquismo? [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://www.separ.es/?q=node/882>
37. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Guía para pacientes: Tabaco no me fumes [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/0B3-GelWPMn4dcmc1STNxaGj1cEE/view?resourcekey=0-AIJC_x7a2bV1k1WWh9_rA
38. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Folleto informativo sobre tabaquismo [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/0B3-GelWPMn4dekZsc3JSczhkRDA/view?resourcekey=0-iBj-4KgLjofKK54rq6wn8w>
39. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Póster educativo: Tabaco [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/0B3-GelWPMn4dQTIKV2cxdkpVeW8/view?resourcekey=0-6lY2PYK-pH31Rf5T1BluiTQ>

40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cómo dejar de fumar [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/spanish/dejar-fumar/index.html>
41. Langley RJ, Dagli E, Bush A. E-cigarettes: WHO knows best. *Arch Dis Child* 2025;110(4):316–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-327395>
42. Farber HJ, Rábade Castedo C, Jimenez-Ruiz CA, Pacheco MC. The fallacy of electronic cigarettes for tobacco dependence. *Ann Am Thorac Soc* 2024;21(10):1372–4. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202405-465VP>
43. Esteban-Lopez M, Perry MD, Garbinski LD, Manevski M, Andre M, Ceyhan Y et al. Health effects and known pathology associated with the use of e-cigarettes. *Toxicol Rep* 2022;9:1357–68. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.06.006>
44. López-Ojeda W, Hurley RA. Vaping and the brain: effects of electronic cigarettes and e-liquid substances. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2024;36(1):A41–5. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20230184>
45. Farber HJ. How harmful are electronic cigarettes? Manuscript in preparation. 2025.

Otras lecturas recomendadas:

46. Cooper M, Park-Lee E, Ren C, Cornelius M, Jamal A, Cullen KA. Notes from the field: e-cigarette use among middle and high school students — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1283–5. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7140a3>
47. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362(24):2295–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809890>
48. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol* 2015;593(16):3397–412. <https://doi.org/10.1113/JP270492>
49. Caraballo RS, Novak SP, Asman K. Linking quantity and frequency profiles of cigarette smoking to the presence of nicotine dependence symptoms among adolescent smokers: findings from the 2004 National Youth Tobacco Survey. *Nicotine Tob Res* 2009;11(1):49–57. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntn008>
50. Kandel ER, Kandel DB. A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *N Engl J Med* 2014;371(10):932–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1405092>
51. Hughes JR. Clinical significance of tobacco withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2006;8(2):153–6. <https://doi.org/10.1080/14622200500494856>
52. Oficina de Tabaquismo y Salud. Las consecuencias del tabaquismo para la salud: 50 años de progreso. Informe del Cirujano General. Washington D.C.: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.; 2014. [Internet]. [Consultado 3 ago 2025]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/consequences-smoking-hoja-informativa/index.html>
53. Farber HJ, Conrado-Pacheco-Gallego M, Galiatsatos P, Folan P, Lamphere T, Pakhale S. Harms of electronic cigarettes: what the healthcare provider needs to know. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(4):567–72. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1113CME>
54. Pintado-Palomino K, de Almeida CVVB, Oliveira-Santos C, Pires-de-Souza FP, Tirapelli C. The effect of electronic cigarettes on dental enamel color. *J Esthet Restor Dent* 2019;31(2):160–5. <https://doi.org/10.1111/jerd.12436>
55. Cho JH. The association between electronic-cigarette use and self-reported oral symptoms including cracked or broken teeth and tongue and/or inside-cheek pain among adolescents: a cross-sectional study. *PLoS One* 2017;12(7):e0180506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180506>
56. Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. Consumo de tabaco en niños y adolescentes: intervenciones de atención primaria. 2020 [Internet]. [Consultado 27 jun 2023]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/tabaco-ynicotina-uso-prevención-en-niños-y-adolescentes-primria-atenciónintervenciones>
57. Bars MP, Prezant DJ, Tanner NT, Crotty Alexander LE, Venkateshiah SB. The chest tobacco treatment toolkit: chronic disease management, point-of-care biochemistry assays, and titration of tobacco treatment medications increases quit rates. *Chest* 2022;162(4 Suppl):A2551. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2089>
58. Farber HJ, Nelson KE, Groner JA, Walley SC; Section on Tobacco Control. Public policy to protect children from tobacco, nicotine, and tobacco smoke. *Pediatrics* 2015;136(5):998–1007. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3109>
59. Hartmann-Boyce J, Lindson N, Butler AR, McRobbie H, Bullen C, Begh R et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;11(11):CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub7>
60. Ripoll-Perelló J, Barrés-Fernández PC, Pick-Martín J. Estudio de correlación entre diferentes escalas que miden la dependencia al tabaquismo. *Aten Primaria* 2023;55(3):102581. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102581>

RECIBIDO:
29 julio 2025APROBADO:
12 septiembre 2025

Definición de asma leve en Argentina: consenso de expertos por método Delphi

Definition of Mild Asthma in Argentina: Expert Consensus by Delphi Method

Daniel L. Carlés¹ , Enrique M. Barimboim^{2,3} , Nicolás G. Douglas-Nazareno⁴ ,
M. Cristina Ortiz^{5,6} , Pedro L. Grabre⁷ 

¹ Hospital Dr. J.C. Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina.

² Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina.

³ Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas, Mendoza, Argentina.

⁴ Ministerio de Salud, Provincia de La Rioja, Argentina.

⁵ Hospital Nacional Baldomero Sommer, Gral. Rodríguez, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁶ Universidad de Buenos Aires, Argentina.

⁷ Hospital Escuela General José de San Martín, Corrientes, Corrientes, Argentina.

Autor correspondiente:

Carlés Daniel Luis. E-mail: selracdaniel@yahoo.com.ar

Resumen

Introducción: El asma leve afecta al 50–75% de los pacientes que padecen esta patología. Puede presentar exacerbaciones graves. La literatura ofrece múltiples definiciones, con discrepancias en los parámetros de control y en el tratamiento requerido para alcanzarlo. El objetivo de este trabajo fue definir el asma leve en adultos mediante consenso de expertos, para su aplicación práctica en distintos niveles de atención.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica y luego se aplicó el método Delphi modificado, con tres rondas de consulta y una reunión plenaria. Participaron 19 expertos pertenecientes a las distintas regiones geográficas del país.

Resultados: Se consensó que el asma leve se caracteriza por el control alcanzado con dosis bajas de corticoides inhalados (CI), CI/salbutamol o CI/formoterol, según necesidad. Este control se define por síntomas diurnos ≤ 2 veces por semana; nocturnos ≤ 1 vez por mes; sin limitaciones funcionales ni exacerbaciones en el último año y tener una espirometría normal. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de asma casi fatal, internaciones, tabaquismo activo, comorbilidades relevantes o embarazo. Se desaconsejó la monoterapia con SABA.

Conclusión: Se propone una definición operativa y retrospectiva de asma leve, basada en la intensidad del tratamiento necesario para lograr control sintomático y minimizar riesgos. Los criterios son simples y aplicables en cualquier nivel de atención.

Palabras clave: asma leve; definición; método Delphi.

Abstract

Introduction: Mild asthma affects 50–75% of patients with asthma and can progress to severe exacerbations. The literature offers multiple definitions, with discrepancies based in the definition of its control and treatment required to achieve it. The objective

of our work was to create a practical definition of mild asthma in adults through expert consensus, in order to apply it at different levels of care.

Methods: A literature review was conducted, followed by the modified Delphi method, which included three rounds of consultations and a plenary meeting. Nineteen experts from various geographic regions of the country participated.

Results: By consensus, mild asthma was characterized by symptomatic control achieved with low doses of inhaled corticosteroids (ICS), ICS/salbutamol, or ICS/formoterol as needed. This control is defined as daytime symptoms occurring ≤ 2 times per week, nighttime symptoms occurring ≤ 1 time per month, no functional limitations or exacerbations in the past year, and normal spirometry. Patients with a history of near-fatal asthma, hospitalizations, active smoking, significant comorbidities, or pregnancy were excluded. SABA monotherapy was discouraged.

Conclusion: A retrospective, operational definition of mild asthma is proposed, based on the treatment intensity required to control symptoms and minimize risks. The criteria are simple and applicable to any level of care.

Keywords: mild asthma; definition; Delphi method.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. Es una condición heterogénea, donde tanto los síntomas (disnea, sibilancias, tos, otros) así como el flujo aéreo espiratorio se caracterizan por su variabilidad en el tiempo.^{1,2} Afecta aproximadamente a 339 millones de personas en el mundo.^{3,4}

En Argentina en 2018, se registraron 19.244 egresos hospitalarios y en 2020, 344 muertes por asma.⁵ La primera encuesta nacional de prevalencia en adultos realizada en nuestro país entre 2014 y 2015, dio cuenta de que 6 de cada 100 personas tuvieron alguna crisis en los últimos 12 meses o empleaban, al momento de ser consultados, medicación para el asma; 9 de cada 100 había tenido alguna vez asma confirmada por un médico.⁶

La gravedad de la enfermedad se define fundamentalmente con base en la intensidad del tratamiento necesario para controlar los síntomas y reducir el riesgo futuro. Sin embargo, en el ámbito de la atención primaria se suele asociar con la frecuencia e intensidad de los síntomas y las exacerbaciones, independientemente de la terapéutica de mantenimiento.¹ Se estima que la mayoría de los pacientes, 50 a 75%, presentan enfermedad leve y solo es grave entre el 3,6 y 8%.^{7,8} A pesar de esta alta prevalencia, el asma leve no ha sido objeto de tantas publicaciones como el asma grave.⁹ Estas formas están frecuentemente subdiagnosticadas y los pacientes no tienen buen control de la enfermedad.¹⁰ El término “leve” puede aplicarse a pacientes con riesgo de presentar exacerbaciones; un estudio señala que entre el 30 y el 53% de consultas a emergencias por asma corresponden a sujetos categorizados como tales.⁷ La frecuencia de exacerbaciones graves oscila entre 0,12 y 0,77 por paciente-año en personas clasificadas como leves.^{11,12} En un análisis retrospectivo, el 9% de los fallecidos por asma en el Reino Unido habían sido catalogados previamente como leves.¹³

En las guías y recomendaciones disponibles existen diferentes definiciones de las formas leves, casi todas basadas en el tratamiento necesario para alcanzar el control (Tabla 1).^{1,2,14-17} Se realizó el presente trabajo con el objetivo de elaborar una definición consensuada de asma leve.

Tabla 1.

Definiciones de asma leve en mayores de 12 años según diferentes guías.

GUÍA	DEFINICIÓN
NAEPP (2020)	Es aquella cuyo control se alcanza con: dosis bajas diarias de CI, más SABA según necesidad; o bien dosis bajas de CI y SABA según necesidad usados concomitantemente (uno después del otro).
Canadian Thoracic Society (2021)	Aquella que es bien controlada con dosis bajas de CI (o antileucotrienos) y SABA según necesidad, o bien CI/LABA según necesidad. Admiten categoría de “muy leve” que solo requiere SABA a demanda.
Ministerio Salud Argentina (2023)	Aquella que se mantiene bien controlada con escalón 2 del tratamiento de GINA 2021 (dosis bajas de CI-formoterol según necesidad). Para evaluar el control del asma debe considerarse tanto la presencia de síntomas como el riesgo futuro de exacerbaciones.
Japanese guidelines (2023)	Leve persistente: síntomas diurnos 1 o más veces por semana, pero no todos los días. Perturba vida diaria o sueño al menos 1 vez por mes, síntomas nocturnos 2 o más por mes. FEV1 $\geq$ 80%, variación PEF 20-30%. Tratamiento preferido: CI (dosis bajas a medias).
NICE (2024)	Define el asma leve indirectamente al describir el tratamiento inicial para personas con asma recién diagnosticada. En mayores de 12 años, inhalador combinado de CI/formoterol en dosis baja, según necesidad como terapia AIR.
GEMA 5.5 (2025)	La que tiene necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control. Intermitente: escalón 1 (CI/LABA, o CI/SABA a demanda); persistente, escalón 2 (CI a dosis bajas diariamente o bien CI/LABA o SABA a demanda)
GINA (2025)	Es la que puede ser bien controlada con CI-formoterol según necesidad o con bajas dosis de CI diario (Escalones 1 y 2),

CI: corticoides inhalados. SABA: short acting beta agonists. LABA: long acting beta agonists. AIR: Anti-inflammatory Reliever

Material es y métodos

Un grupo de médicos neumonólogos pertenecientes a la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) se reunió desde julio de 2024 con la finalidad de elaborar una definición consensuada de asma leve. Se aplicó el método Delphi modificado para realizar un consenso de expertos.

Se realizó una revisión de la literatura de los últimos 10 años (2014-2024) en Pubmed, en inglés y español, utilizando los términos “definición”, “asma leve” y “adultos”. Se incluyeron artículos primarios, guías, consensos internacionales y locales, que tuvieran al menos una definición de asma leve para pacientes adultos. Se extrajeron los criterios utilizados en estas definiciones, que fueron incluidos en el instrumento de la primera ronda.

Se aplicó el método Delphi en función de su utilidad para obtener consenso en el área de la salud en problemas en los que existen diferentes perspectivas.¹⁸ Para conformar el grupo de expertos, se invitó a participar por correo electrónico a 21 profesionales considerados expertos con base en sus publicaciones sobre el tema o en un acreditado conocimiento basado en la práctica y la experiencia; 19 aceptaron. Dieciocho de ellos tenían más de 20 años en la especialidad y uno más de 10 años. En este proceso de selección, se priorizó, además, un criterio geográfico procurando contar con representantes de todas las regiones del país.

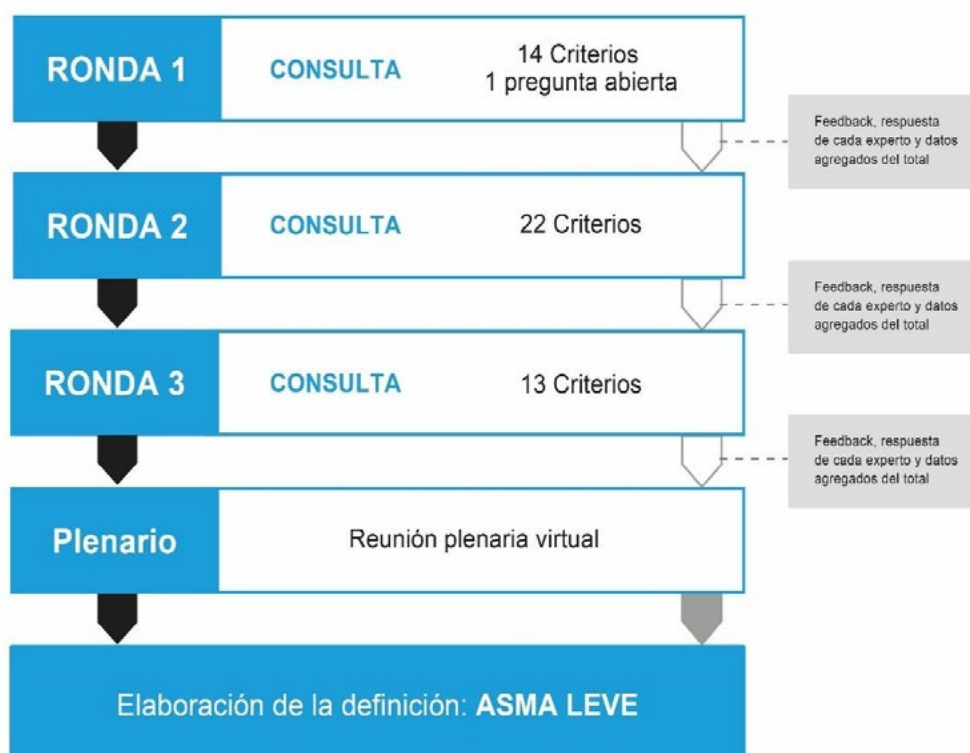
Entre el 13 de septiembre 2024 y el 25 de noviembre 2024, se realizaron tres rondas de envío de encuestas con criterios de definición a través de formularios Google Forms. Solo la primera ronda incluyó una pregunta abierta que permitió a los expertos incluir criterios adicionales no considerados inicialmente por el grupo investigador. Los criterios enunciados se clasificaron según una escala de Likert de 7 puntos, donde 1 significaba fuertemente en desacuerdo y 7 fuertemente de

acuerdo en incorporar el criterio a la definición. Se consideró que un criterio era aceptado si el 70% o más de los médicos le asignaba un puntaje de 6 o 7, y era descartado si el 70% o más respondía 1 o 2. Los criterios con puntajes intermedios fueron evaluados en las rondas siguientes.

Luego de cada ronda, se envió retroalimentación con la respuesta individual del experto y la información integrada (mediana y rango intercuartil) del resto de los participantes. Se mantuvo el anonimato durante todo el proceso. El 18 de marzo de 2025, se realizó una mesa de discusión virtual por plataforma Zoom en la que participaron 16 expertos (84%). Se pusieron en consideración los criterios aprobados y, a sugerencia de los asistentes, algún otro que no había resultado ni aprobado ni rechazado en las rondas. Finalmente, se procedió a una etapa de análisis y el grupo investigador elaboró el documento final. Se resume todo el proceso en la figura 1.

Figura 1.

Metodología Delphi modificada.



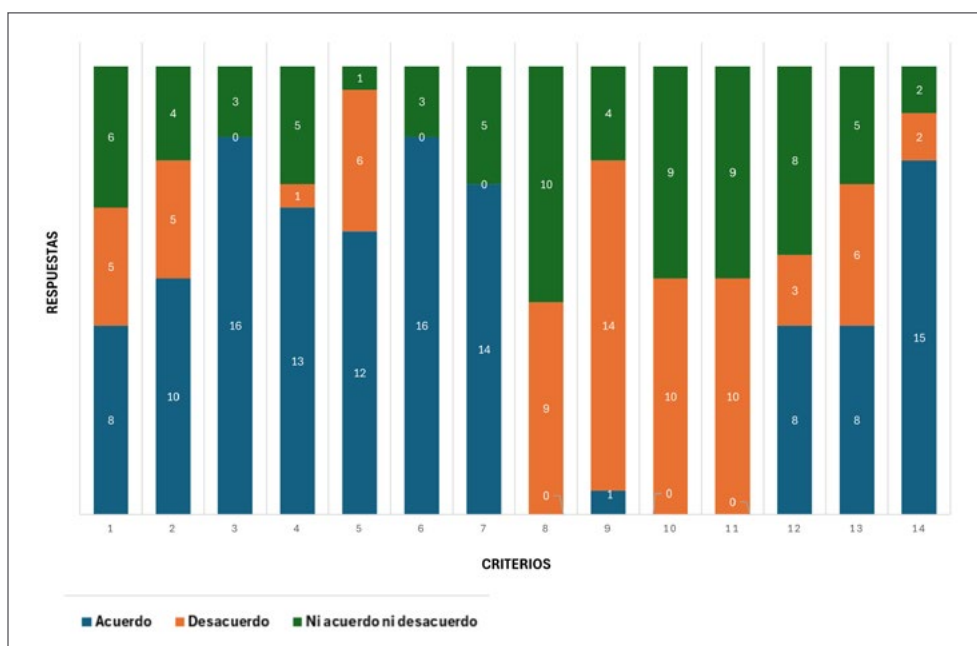
Resultados

La totalidad de los participantes (19/19) respondió a las tres rondas Delphi.

En la primera ronda, 4 de los 14 ítems fueron aceptados: no tener limitaciones para la actividad física; ausencia de exacerbaciones en el último año; mantenerse bien controlada con dosis bajas a demanda de corticoides inhalados (CI)/ formoterol o dosis bajas de CI + β 2 adrenérgicos de acción corta (SABA, por sus siglas en inglés) según necesidad; espirometría con parámetros normales al inicio del tratamiento y/o después de tres meses de seguimiento. Fue descartado el criterio referido al recuento de eosinófilos en esputo. (Figura 2)

Figura 2.

Resultados de la primera ronda: criterios iniciales y nivel de consenso alcanzado.

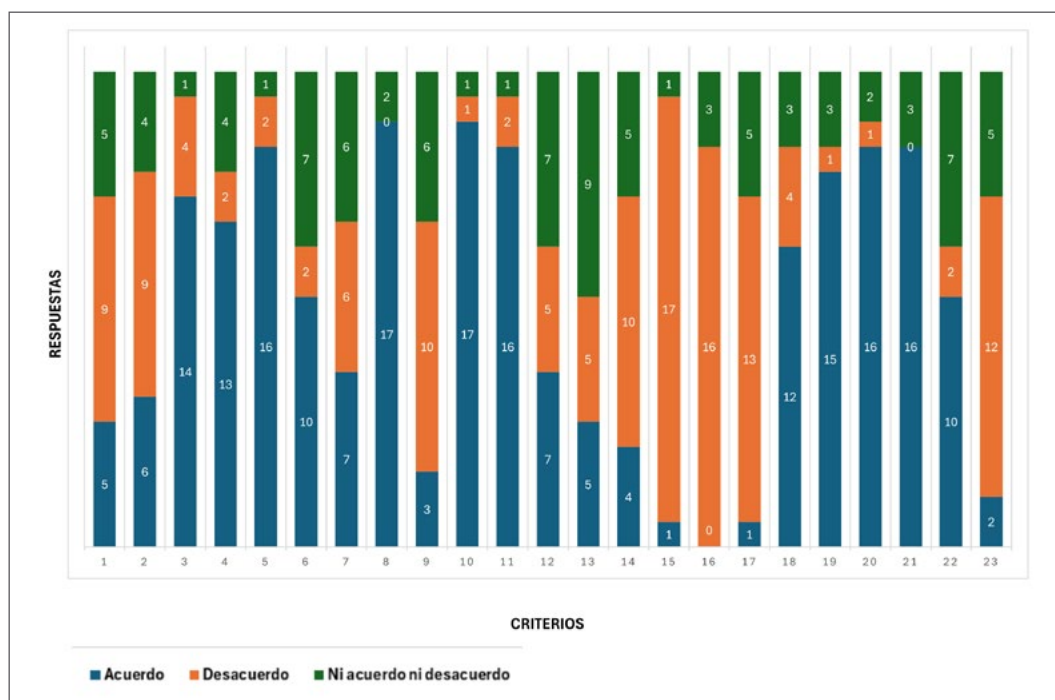


1. Frecuencia de síntomas $\leq$ 2 días por semana
2. Frecuencia de síntomas $\leq$ 2 noches por mes
3. No tener limitaciones para la actividad física
4. Tener un ACT $\geq$ 20 puntos
5. Tener un ACQ $5 \leq 1.5$
6. Ausencia de exacerbaciones en el último año
7. Tener una espirometría normal al inicio y/o luego de tres meses de tratamiento
8. Tener un recuento elevado de eosinófilos en sangre
9. Tener un recuento de eosinófilos en esputo
10. Tener un dosaje elevado de IgE
11. Tener niveles de FENO elevados
12. Esperar un periodo de tiempo de al menos 3 meses para considerar al asma como leve
13. Usar SABA como rescate menor o iguala 2 canisters al año
14. Mantenerse bien controlada con dosis bajas de CI-formoterol o dosis bajas de CI + SABA según necesidad

A partir de la pregunta abierta, se agregaron 13 criterios sugeridos por los expertos, que sumaron un total de 22 y fueron puestos a consideración en la segunda ronda. En esta, siete criterios fueron aceptados: frecuencia de síntomas diurnos o nocturnos por asma no mayor a 2 veces por mes; tener un puntaje en el Test de Control de Asma (ACT) $\geq$ 20 puntos; ausencia de ausentismo laboral y/o escolar; nunca haber presentado episodios de asma casi fatal, paro respiratorio o internación en unidad de terapia intensiva (UTI); no haber estado internado en sala general por asma en el último año; mantenerse bien controlada con dosis bajas de CI; no uso de corticoides sistémicos el último año. Dos criterios fueron descartados: tener un recuento elevado de eosinófilos en sangre; tener un dosaje elevado de IgE. (Figura 3)

Figura 3.

Resultados de la segunda ronda: criterios ampliados y nivel de consenso alcanzado.

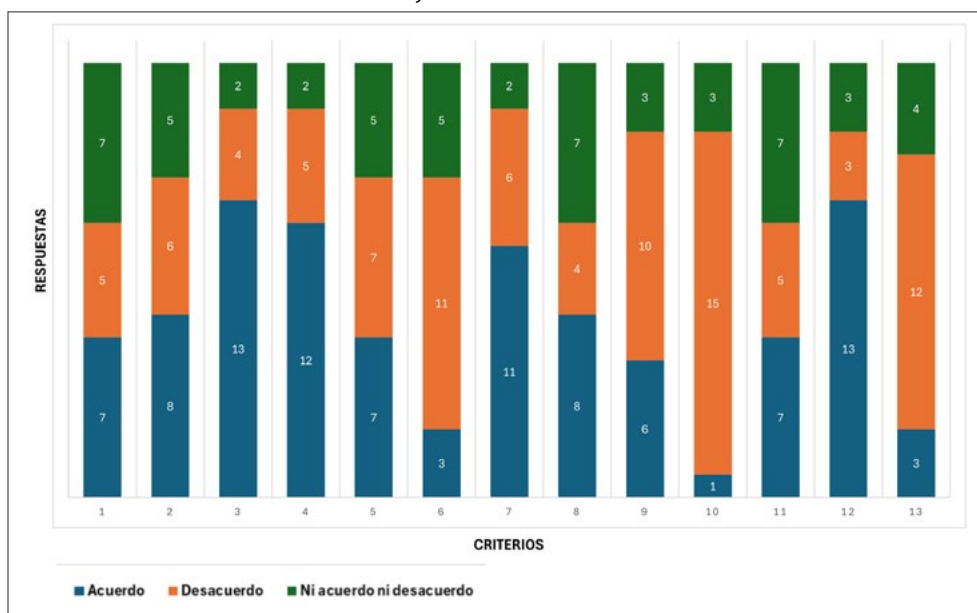


1. Frecuencia de síntomas diurnos $\leq$ a 2 veces por semana
2. Frecuencia de síntomas $\leq$ a 2 noches por mes
3. Frecuencia de síntomas diurnos o nocturnos por asma no mayor a 2 veces por mes
4. No experimentar despertares nocturnos por asma más de 1 vez al mes
5. Tener un Score de ACT $\geq$ 20 puntos
6. Tener un Score ACQ 5 $\leq$ a 1
7. Tener un Score ACQ 5 $\leq$ a 1.5
8. Ausencia de ausentismo laboral y escolar
9. Comprende a pacientes que solo presentan síntomas de asma relacionados con el ejercicio
10. No haber presentado nunca episodios de asma casi fatal, paro respiratorio o internación en UTI
11. No haber estado internado en sala general por asma en el último año
12. No tener antecedentes de tabaquismo, enfermedad psiquiátrica que pueda afectar el manejo del asma o problemas de adherencia al tratamiento
13. Ausencia de comorbilidades, fundamentalmente las relacionadas con mecanismos inflamatorios del tipo T2 elevado, que puedan afectar la condición del asma
14. Los parámetros de fenotipificación deben formar parte de la definición
15. Tener un recuento elevado de eosinófilos en sangre
16. Tener un dosaje elevado de IgE
17. Tener niveles de FeNO elevados
18. Usar SABA como rescate menor o igual a 2 canisters al año
19. Mantenerse bien controlada con dosis bajas a demanda de CI-formoterol o dosis bajas de CI + SABA utilizados no más de 2 veces por mes
20. Puede mantenerse bien controlada con dosis bajas de CI
21. No uso de corticoides sistémicos el último año
22. Esperar un periodo de tiempo de al menos 3 meses con tratamiento para considerar al asma como leve
23. El asma puede considerarse leve solamente cuando está en remisión

En la ronda final se descartó tener niveles elevados de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). (Figura 4)

Figura 4.

Resultados de la tercera ronda: criterios finales y nivel de consenso alcanzado.

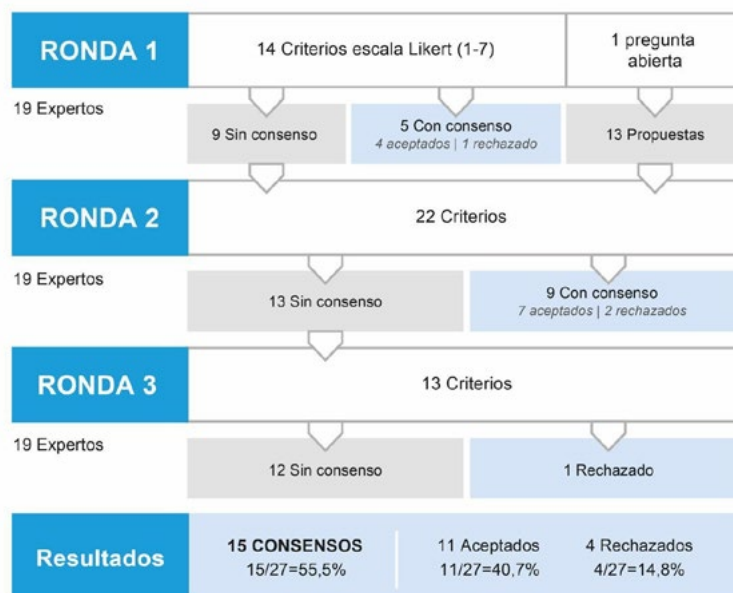


1. Frecuencia de síntomas diurnos $\leq$ a 2 veces por semana
2. Frecuencia de síntomas $\leq$ a 2 noches por mes
3. No experimentar despertares nocturnos por asma más de 1 vez al mes
4. Tener un Score ACQ 5 $\leq$ a 1
5. Tener un Score ACQ 5 $\leq$ a 1.5
6. Comprende a pacientes que solo presentan síntomas de asma relacionados con el ejercicio
7. No tener antecedentes de tabaquismo, enfermedad psiquiátrica que pueda afectar el manejo del asma o problemas de adherencia al tratamiento
8. Ausencia de comorbilidades, fundamentalmente las relacionadas con mecanismos inflamatorios del tipo T2 elevado, que puedan afectar la condición del asma
9. Los parámetros de fenotipificación deben formar parte de la definición.
10. Tener niveles de FeNO elevados
11. Usar SABA como rescate menor o igual a 2 canisters al año
12. Esperar un periodo de tiempo de al menos 3 meses con tratamiento para considerar al asma como leve
13. El asma puede considerarse leve solamente cuando está en remisión

Se reseñan los resultados del proceso Delphi. (Figura 5)

Figura 5.

Resultados de las distintas etapas del proceso Delphi.



En la reunión plenaria, un grupo opinó que la presencia de síntomas de asma dos o más noches por mes descartaría que la patología fuera leve, debido a que el despertar sugiere una magnitud considerable de los síntomas. Se consideró preferir el ACT por sobre el Cuestionario de Control de Asma (ACQ) por ser su uso más común en nuestro medio. Sin embargo, dado que los cuestionarios que valoran síntomas clínicos deben ser simples, la aplicación de ambos se reservaría para contextos de atención especializada ya que resultan poco prácticos en el primer nivel. Finalmente, ninguna de estas escalas se incluyó en la definición.

Un aspecto considerado relevante en el plenario fue el de las comorbilidades y exposiciones. Su presencia dificulta el control y puede conducir a exacerbaciones, lo que exigiría niveles de tratamiento mayores que los del asma leve. Las comorbilidades consideradas más importantes fueron la obesidad, las relacionadas con la inflamación T2 alto (ej. rinosinusitis crónica), los trastornos psiquiátricos que dificultan la adherencia y la exposición al tabaco.

Respecto de las exacerbaciones, se aceptó que su ausencia en el último año y no haber tenido asma casi fatal, paro respiratorio o internación en UTI, son requisitos necesarios para considerar al asma como leve. Haber estado internado en sala por asma fue postulado como un indicador en contra de la naturaleza leve de la afección.

Se presenta el resultado final del consenso con definición y recomendaciones en la Tabla 2.

Tabla 2.

Definición consensuada de asma leve.

El asma se considera leve cuando los pacientes en tratamiento con dosis bajas de mantenimiento de CI, o bien dosis bajas de CI/SABA según necesidad, o dosis bajas de CI/formoterol según necesidad, logran control caracterizado por:

- Síntomas diurnos menores o iguales a dos veces por semana
 - Síntomas nocturnos menores o iguales a una vez por mes
 - Ausencia de limitaciones para la realización de actividades físicas
 - Ausencia de exacerbaciones en el último año
 - Espirometría con parámetros normales al inicio del tratamiento y/o después de tres meses de seguimiento
-

Quedan excluidos quienes, a pesar de cumplir con los criterios previamente señalados, presentan:

- Antecedentes de asma casi fatal, paro respiratorio o internación en UTI en cualquier momento durante el curso de su enfermedad.
 - Antecedentes de hospitalización en sala por asma (salvo que estas internaciones se hayan debido a razones socioeconómicas).
 - Antecedentes de tabaquismo activo (el uso de cigarrillo electrónico se considera equiparable), enfermedades psiquiátricas o factores que afecten negativamente la adherencia al tratamiento, considerados estos últimos como rasgos modificables.
 - Asma durante el embarazo.
-

Se recomienda:

- No utilizar SABA como monoterapia en ningún caso de asma leve.
 - Asegurar que los pacientes con asma leve permanezcan bajo un régimen de tratamiento y seguimiento.
-

Discusión

En este consenso, se buscó obtener una definición de asma leve simple y aplicable en la vida real por quienes asisten a estos pacientes. Al mismo tiempo, debería ser tan rigurosa que permitiera, a largo plazo, modificar factores que inciden en la morbilidad, tales como clasificación y tratamiento inadecuados, falta de mediciones objetivas y de pautas de alarma, ausencia de evaluaciones de riesgo de caída de la función pulmonar, exacerbación y muerte. Surgió con base en criterios seleccionados por médicos con amplios antecedentes en el campo asistencial y científico, que pertenecen a distintas regiones del país, y por consiguiente conocen la realidad de las mismas.

La definición alcanzada es retrospectiva ya que se basa en el tratamiento necesario para alcanzar el control y agrega criterios de exclusión y recomendaciones para el manejo de este grupo de pacientes, como se describe en detalle en la Tabla 2. El tratamiento coincide con los escalones 1 y 2 de los senderos preferido y alternativo de la Iniciativa Mundial para el asma (GINA, por sus siglas en inglés): dosis bajas de mantenimiento de CI, o bien dosis bajas de CI/SABA según necesidad, o dosis bajas de CI/formoterol según necesidad. (Tabla 3) En el plenario, se enfatizó en contra del uso de SABA sin CI, dado que puede acarrear un deterioro de la función pulmonar y un incremento en el riesgo de exacerbaciones y muerte. En el futuro inmediato, se prevé la disposición en el mercado de asociaciones fijas de budesonida-SABA que podrían ser alternativas a CI-formoterol.

Tabla 3.

Dosis bajas de corticoides inhalados (solos o en asociación) disponibles en Argentina. Adaptado de GINA (¹), GEMA (²).

DROGA	DOSIS BAJAS (µg/día)
Budesonida (DPI)	200 - 400
Propionato de fluticasona (pMDI/DPI)	100 - 250
Furoato de fluticasona (DPI)	92
Dipropionato de beclometasona (pMDI)*	200 - 500
Furoato de mometasona (DPI)**	62,5

DPI: inhalador de polvo seco, pMDI: inhalador presurizado de dosis medidas. * Partículas estándar. ** Breezhaler.

La *Japanese Guidelines for Adult Asthma* (JGL) clasifica prospectivamente la severidad del asma, es decir, sin tratamiento previo, pero sus puntos de corte clínicos son diferentes a los de este trabajo.¹⁶ Coincide con nuestra definición en incluir parámetros funcionales, como una espirometría con FEV1 $\geq 80\%$, aunque agrega la variación diaria de pico flujo espiratorio (PEF) entre 20 y 30%, poco utilizada en nuestro medio en la actualidad.

En este estudio, se considera que la espirometría debe estar dentro de los parámetros de referencia al inicio del tratamiento y/o después de tres meses de seguimiento. No es reemplazable por cuestionarios como el ACT. En un artículo de validación del ACT en español, se encontró una correlación débil de este indicador con el FEV1 y con la severidad.¹⁹ Un 40% de los pacientes con FEV1 menor al 60% respondió tener su asma bien o totalmente controlada en el ACT.¹⁹ La espirometría es una medida objetiva y su seguimiento longitudinal permite valorar el riesgo de caída anual de la función pulmonar. Es conveniente destacar que las escalas numéricas de control de síntomas no están validadas para el uso de CI-LABA o CI-SABA como medicación de rescate o estrategia anti-inflammatory reliever (AIR) de GINA.¹

El control del asma incluye además el riesgo de exacerbaciones. La bibliografía discute si el asma leve lo sigue siendo cuando tiene riesgo alto. Uno de los expertos de nuestro consenso (LJN) se refirió a la combinación de palabras “asma” y “leve” como un “oxímoron”, figura retórica que designa a dos elementos que se contradicen. La calificación de “leve” no debiera resultar tranquilizadora ni eximir de realizar el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

En este sentido, la guía GINA, en su actualización 2025, discute el uso del término leve por la posibilidad de ocultar este aspecto y llevar al uso inapropiado de SABA sin CI.¹ La guía sugiere que el término “leve”, aunque no puede eliminarse, en lo posible debe ser evitado.¹ Por su parte, la guía BTS/NICE/SIGN 2024 propone una atención estratificada por el riesgo, en la que los pacientes son identificados por alertas en sistemas informáticos de los médicos generalistas.²⁰ En el mismo sentido, Mohan et al. subclasifican esta variante del asma en cuatro grupos según el riesgo de exacerbaciones y de caída de la función pulmonar.²¹ Para estos autores, el grupo D, con nivel alto tanto de síntomas como de riesgos, debería quedar afuera del rótulo de “leve”.²¹ El nivel de complejidad de esta subclasificación no la hace aplicable en la vida diaria, pero tiene el valor de poner en foco el tema. Jenkins et al proponen diferenciar asma leve como de bajo y alto riesgo; la de bajo riesgo no debería tener exacerbaciones ni despertares nocturnos en los últimos dos años.²²

En cuanto a los biomarcadores, si bien fueron rechazados por ser el objeto de este trabajo alcanzar una definición a aplicar en todos los niveles de atención, se discutió el posible rol de los eosinófilos en sangre ya que se trata de una medición ampliamente disponible. Descartadas otras causas, la eosinofilia con un punto de corte de 200 células/ μ L se asocia con exacerbaciones de asma, en tanto que un número ≥ 400 células/ μ L es un predictor aún más fuerte.²³ Sin embargo, no resulta exigible para nuestra definición. La medición del FeNO es sencilla, pero el equipo solo está disponible en pocos centros en el país.

La participación en el plenario fue del 84% de los expertos, una cifra robusta dado el carácter sincrónico de la reunión, lo que es una fortaleza del trabajo. Se discutió en esta instancia un aspecto considerado muy relevante como el de las comorbilidades y las exposiciones. El grupo investigador consensuó en equiparar la exposición al e-cigarrillo a la del cigarrillo convencional. La naturaleza modificable de la mayoría de estas comorbilidades y exposiciones implica que, al abordarlas con intervenciones terapéuticas adecuadas, se podría lograr un mejor control. Así, al considerar estas condiciones como “rasgos tratables”, su manejo exitoso podría llevar a una reevaluación de la severidad y permitir que el asma pase a la categoría leve.

A la definición obtenida, se agregaron las recomendaciones de no utilizar SABA como monoterapia y asegurar que los pacientes con asma leve reciban control médico regular, al igual que las formas más severas de la enfermedad. La mortalidad por asma en sus diversas severidades interpela a la comunidad médica y es uno de los motivos de nuestra preocupación. En Argentina, hubo 44 muertes en el grupo etario de 5 a 39 años en el período 1980-2013, en su mayoría evitables.²⁴ La tasa bruta y ajustada fue de 0,19 muertes por 100.000 habitantes para el bienio 2014-2015.²⁴ En el período 2020-2023, se registraron 17 muertes en menores de 20 años, según la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. Se consideró que la prescripción de SABA sin CI es un factor relevante en el mantenimiento de esta situación.

Nuestro consenso rechazó un criterio propuesto por uno de los expertos referido a que “solo el asma en remisión puede considerarse leve”. Menzies-Gow et al. realizaron un consenso Delphi en el que aceptan que, al igual que en artritis reumatoidea, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico, “la remisión en asma debería aplicarse a todos los niveles de severidad de la enfermedad”.²⁵ Las guías GINA y GEMA 5.5 incorporan a la remisión clínica como objetivo terapéutico principal.^{1,2}

La necesidad de no encubrir el asma con riesgo futuro bajo el rótulo de leve determina un punto fuerte de nuestra definición. Recientemente, han surgido herramientas que permitirían valorar el control actual de síntomas y algunos aspectos del riesgo de futuras exacerbaciones como el Cuestionario sobre la afectación y el riesgo en asma (*Asthma Impairment and Risk Questionnaire*, AIRQ), que consta de 10 ítems en una escala de 0 a 10 e incluye los aspectos de control actual (síntomas) y de los últimos 12 meses (exacerbaciones). El AIRQ está validado en idioma español.²⁶

La mayoría de estos asmáticos son asistidos en el primer nivel de atención, de manera que la calidad de vida relacionada con la enfermedad dependerá del control que puedan alcanzar en esta instancia, con el tratamiento correcto. Es pues crucial la difusión de los conceptos aquí expuestos entre clínicos y generalistas para alcanzar a la mayor población posible de pacientes. El especialista, por su parte, podrá usar otras herramientas como cuestionarios más sofisticados, medición de FeNO u otros biomarcadores si lo considera. En última instancia, se espera que su proceder termine por impregnar la práctica de los otros niveles mediante la docencia, referencia y contrarreferencia.

El trabajo tiene una serie de limitaciones. En relación con el método Delphi, las respuestas de los expertos pueden ser hasta cierto punto subjetivas ya que dependen de su experiencia y prejuicios. Además, la opinión de los pacientes sobre cómo interpretan el término “leve” aplicado a su propia enfermedad fue excluida. No obstante, creemos que la definición obtenida resulta de utilidad para los pacientes, los médicos generalistas e investigadores.

Conclusiones

Se elaboró una definición consensuada, operativa, accesible y simple, aplicable en atención primaria y, eventualmente, en el ámbito de los especialistas. Se consideró al asma como leve cuando los pacientes en tratamiento con dosis bajas de mantenimiento de CI, o bien dosis bajas de CI/SABA según necesidad, o dosis bajas de CI/formoterol según necesidad, logran control: síntomas diurnos menores o iguales a dos veces por semana, síntomas nocturnos menores o iguales a una vez por mes, ausencia de limitaciones para la realización de actividades físicas, ausencia de exacerbaciones en el último año y espirometría normal al inicio del tratamiento y/o después de tres meses de seguimiento. Deja de considerarse leve si, a pesar de cumplir con los criterios previamente señalados, los pacientes presentan antecedentes de asma casi fatal, paro respiratorio, internación en UTI, hospitalización en sala, tabaquismo activo, enfermedades psiquiátricas o asma durante el embarazo. Asimismo, hubo acuerdo en el tipo de tratamiento necesario para lograr el control, resaltando la inconveniencia de usar cualquier terapéutica que no contenga CI. Si bien se discute la pertinencia del término leve para los pacientes que reúnen las condiciones mencionadas, la denominación debiera seguir vigente hasta tanto se encuentre otra expresión más apropiada para poder identificar a estos enfermos.

Agradecimientos: Expertos: Juan Pablo Casas; Daniel Colodenco; Ricardo del Olmo; Pedro Carlos Elías; Ricardo Gené; Eduardo Giugno; Ana María López; Martín Mailló; Walter Matarucco; Luis Nannini; Daniel Pascansky; Miguel Penizzotto; Ramón Rojas; Eduardo Schiavi; Daniel Schönfeld; Martín Sivori; Ana María Stok; Sebastián Wustten; Ignacio Zabert. Asesoramiento y estadística: Marina Khoury; Juan Carlos Bossio; Sergio Arias. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) Asistencia técnica: Horacio Luis Márquez. Gráficos: Ailín Carlés.

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

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con la elaboración y contenido de este trabajo.

Declaración de cumplimiento ético: todos los participantes otorgaron su consentimiento informado para cada encuesta, además toda la información proporcionada se mantuvo confidencial y anónima.

Contribuciones de los autores: todos los autores contribuyeron en la elaboración del trabajo y en la revisión final del texto, aprobaron la versión final y asumen responsabilidad por el contenido del manuscrito.

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

Referencias

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2025. [Internet]. [Consultado 1 jun 2025]. Disponible en: www.ginasthma.org
2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.4 Guía Española para el manejo del asma, 2024. [Internet]. [Consultado 1 jun 2025]. Disponible en: www.gemasma.com
3. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abbate KH, Abd-Allah F et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
4. Rabe APJ, Loke WJ, Gurjar K, Brackley A, Lucero-Priso III DE. Global Burden of Asthma, and Its Impact on Specific Subgroups: Nasal Polyps, Allergic Rhinitis, Severe Asthma, Eosinophilic Asthma. *J Asthma Allergy* 2023;16:1097-1113. <https://doi.org/10.2147/JAA.S418145>
5. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Tratamiento del Asma Leve en Personas Adultas, 2022. Argentina. [Internet]. [Consultado 1 jun 2025]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/298286/20231113>
6. Arias SJ, Neffen H, Bossio JC, Calabrese CA, Videla AJ, Armando GA et al. Prevalence and Features of Asthma in Young Adults in Urban Areas of Argentina. *Arch Bronconeumol* 2018;54(3):134–9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.08.021>
7. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62(6):591-604. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x>

8. Chapman KR. Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med* 2005;99(11):1350-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.03.020>
9. Mohan A, Ludwig A, Brehm C, Lugogo NL, Sumino K, Hanania NA. Revisiting Mild Asthma: Current Knowledge and Future Needs. *Chest* 2022;161(1):26-39. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.004>
10. Domingo C, García G, Gemicioglu B, Vu-Van G, Larenas-Linnemann D, Neffen H. Consensus on mild asthma management: results of a modified Delphi study. *J Asthma* 2023;60(1):145-157. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2034850>
11. FitzGerald JM, Barnes PJ, Chipps BE, Jenkins CR, O'Byrne PM, Pavord ID et al. The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. *ERJ Open Res* 2020;6(3):00359-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00359-2019>
12. Mohan A, Lugogo NL, Hanania NA, Reddel HK, Akuthota P, O'Byrne PM et al. Questions in Mild Asthma: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207(11):e77-e96. <https://doi.org/10.1164/rccm.202304-0642ST>
13. Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe (Sheff)* 2015;11(1):14-24. <https://doi.org/10.1183/20734735.008914>
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. London, 2021. [Internet]. [Consultado 1 jun 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560178/pdf/Bookshelf_NBK560178.pdf
15. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E et al. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC). 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(6):1217-1270. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.003>
16. Niimi A, Fukunaga K, Taniguchi M, Nakamura Y, Tagaya E, Horiguchi T et al. Executive summary: Japanese guidelines for adult asthma (JGL) 2021. *Allergol Int* 2023;72(2):207-226. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.02.006>
17. Yang CL, Hicks EA, Mitchell P, Reisman J, Podgers D, Hayward KM et al. 2021 Canadian Thoracic Society Guideline A focused update on the management of very mild and mild asthma. *Can J Resp Crit Care Sleep Med* 2021;5(4):205-245. <https://doi.org/10.1080/24745332.2021.1877043>
18. Schifano J, Niederberger M. How Delphi studies in the health sciences find consensus: a scoping review. *Syst Rev* 2025;14(1):14. <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02738-3>
19. Rodrigo GJ, Arcos JP, Nannini LJ, Gonzalez-Broin M, Contrera M, Piñeyro L et al. Reliability and factor analysis of the Spanish version of the asthma control test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1):17-22. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60399-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60399-7)
20. British Thoracic Society (BTS); National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). BTS/NICE/SIGN joint guideline on asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (November 2024) - summary of recommendations. *Thorax* 2025;thorax-2024-222910. <https://doi.org/10.1136/thorax-2024-222910>
21. Mohan A, Lugogo NL. Mild asthma: Lessons learned and remaining questions. *Respir Med* 2023; 216:107326. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107326>
22. Jenkins CR. Mild asthma: Conundrums, complexities and the need to customize care. *Respirology* 2024;29(2):94-104. <https://doi.org/10.1111/resp.14646>
23. Mallah N, Rodríguez-Segade S, Gonzalez-Barcala FJ, Takkouche B. Blood eosinophil count as predictor of asthma exacerbation. A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(3):465-478. <https://doi.org/10.1111/pai.13403>
24. Ministerio de Salud de la Argentina. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Carlos G. Malbrán". Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni". Mortalidad por Asma de 5 a 39 Años en Argentina: 1980-2013. 2015. [Internet]. [Consultado 1 jun 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/iner_asma_3_-_mortalidad-por-asma-de-5-a-39-anos-en-argentina-1980-2015.pdf
25. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Trudo F, Fageras M, Ambrose CS et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(3):757-765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>
26. Pérez de Llano L, Martínez Moragón E, Entrenas LM, Martínez Rivera C, Cisneros C, Blanco-Aparicio M et al. Validation of the Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ) in Spain: a useful tool to assess asthma control in adolescent and adult patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023;33(5):397-400. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0881>

RECIBIDO:
29 abril 2025
APROBADO:
22 agosto 2025

Características clínicas, patológicas y moleculares de los pacientes con cáncer primario de pulmón atendidos en el centro de experticia en oncología torácica de la Fundación Neumológica Colombiana

Clinical, Pathological and Molecular Characteristics of Patients with Primary Lung Cancer who Attended the Thoracic Oncology Expert Center at Fundación Neumológica Colombiana

Lucia C. Silva-Cala^{1,2} , Nadia J. Proaños^{1,3} , Diana Rivera⁴ ,
Henry Alexander-Vargas^{2,4,5} , Lucia C. Viola-Muñoz² 

¹ Universidad de La Sabana, Facultad de Medicina, Chía, Colombia.

² Fundación Neumológica Colombiana, Centro de experticia en neumología oncológica, Oncotórax Rexpira, Bogotá, Colombia.

³ Fundación Neumológica Colombiana, Centro Internacional de Investigación en Neumología y Salud Respiratoria (CINEUMO), Bogotá, Colombia.

⁴ Universidad de La Sabana, Facultad de medicina, Departamento de Pediatría, Chía, Colombia.

⁵ Fundación Santafé de Bogotá, Departamento de Oncología, Bogotá, Colombia.

AUTOR CORRESPONSAL:

Lucia Catalina Silva Cala. E-mail: lsilva@neumologica.org

Resumen

Introducción: Los pacientes con cáncer de pulmón han sido poco caracterizados en Colombia.

Métodos: Este estudio de corte transversal describe los pacientes con cáncer primario de pulmón no hematolinfoide atendidos en el centro de experticia en oncología torácica de la Fundación Neumológica Colombiana entre enero de 2019 y agosto de 2023. Se evaluaron características demográficas, factores de riesgo, comorbilidades, función pulmonar, histología, estadio, y tiempo al diagnóstico y al tratamiento. Adicionalmente, en aquellos con carcinomas pulmonares de célula no pequeña (CPCNP), se evaluó perfilamiento genómico y expresión de PD-L1.

Resultados: De 163 pacientes con cánceres primarios pulmonares, 59,5% eran mujeres y 49,7% no tenían historia de consumo de cigarrillo, 41,7% tenían alguna comorbilidad cardiopulmonar. Los CPCNP fueron 88,3%, los tumores neuroendocrinos 6,7% y los carcinomas neuroendocrinos 4,3%. El 31,2% de los CPCNP fueron estadio I o II y 43,1% fueron estadio IV. Se encontraron mutaciones accionables en 51,9% (42/81) de los pacientes con CPCNP evaluados para al menos una mutación; las más frecuentes fueron mutaciones de EGFR encontradas en 42,0% (34/81). La mediana de tiempo al diagnóstico fue de 54 días y al tratamiento de 46 días.

Conclusiones: El sexo femenino, la ausencia de historia de consumo de cigarrillo y las mutaciones accionables fueron más frecuentes que lo reportado en estudios previos en Colombia. El tiempo hasta el diagnóstico y el tratamiento fue más prolongado que lo estimado por los organismos oficiales nacionales.

Palabras clave: estudios transversales; neoplasias de pulmón; comorbilidad; pruebas genéticas; diagnóstico retrasado; retraso del tratamiento.

Abstract

Introduction: Lung cancer patients have rarely been characterized in Colombia.

Methods: This cross-sectional study describes all patients with non-hematolymphoid primary lung malignancies who attended the thoracic oncology expert center at Fundación Neumológica Colombiana between January 2019 and August 2023. Demographics, risk factors, comorbidities, lung function, histology, staging, and time to diagnosis and treatment were evaluated. Additionally, genomic profiling and PD-L1 expression were assessed in patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

Results: Of 163 patients with primary lung cancer, 59.5% were women and 49.7% had no history of tobacco consumption. 41.7% had a cardiopulmonary comorbidity. NSCLC accounted for 88.3%, neuroendocrine tumors 6.7% and neuroendocrine carcinomas 4.3%. 31.2 % of NSCLC were stage I or II and 43.1 % were stage IV. A targetable mutation was found in 51.9% (42/81) of patients with NSCLC tested for at least one of them. EGFR mutations were found in 42.0% (34/81) of patients tested, making it the most frequent targetable mutation. The median time to diagnosis was 54 days and to treatment was 46 days.

Conclusions: Female sex, absence of tobacco consumption history and targetable mutations were more frequent than previously reported in Colombia. The time to diagnosis and treatment was longer than estimated by local government agencies.

Keywords: cross-sectional studies; lung neoplasms; comorbidity; genetic testing; delayed diagnosis; treatment delay.

Introducción

El cáncer de pulmón es el más letal de los 10 cánceres más frecuentes en Colombia y el quinto en incidencia.¹ A nivel global, se ha descrito heterogeneidad en los fenotipos de los pacientes y de su enfermedad, así como en las características genómicas de los tumores. Esto subraya la necesidad de contar con datos locales. Los pacientes con cáncer de pulmón han sido poco caracterizados en Colombia. Este estudio pretende caracterizar desde el punto de vista clínico, patológico y molecular a los pacientes con cáncer primario pulmonar atendidos en el centro de experticia en oncología torácica de una institución respiratoria en Bogotá, así como el tiempo que tardaron en ser diagnosticados y en recibir tratamiento. Reconocemos que la población atendida en un único centro no es representativa de la población general del país. Aun así, en ausencia de registros nacionales confiables, aporta información preliminar que permite aproximarse a la realidad de la patología en subregiones y centros de similares características.

Materiales y métodos:

Diseño del estudio y participantes: Fundación Neumológica Colombiana es una clínica ambulatoria en Bogotá especializada en medicina respiratoria. Tiene un servicio de neumología intervencionista que realiza broncoscopia flexible, EBUS radial y lineal, y broncoscopia rígida. En 2019, se constituyó la junta multidisciplinar de tumores de tórax y el servicio de neumología on-

cológica, una consulta especializada en tamizaje, seguimiento de nódulos pulmonares, abordaje diagnóstico y estadificación de cáncer pulmonar, y manejo complementario de comorbilidades pulmonares de pacientes con cáncer. La mayoría de los pacientes residen en Bogotá o municipios aledaños y realizan aportes económicos al sistema de salud. Por particularidades del sistema público de salud de Colombia, los pacientes son remitidos a nuestro servicio en momentos distintos de su enfermedad y no siempre se tiene continuidad en el seguimiento. Además, realizan sus estudios de imágenes diagnósticas, inmunohistoquímica, biología molecular, procedimientos quirúrgicos y tratamientos oncológicos en diferentes instituciones externas.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con cáncer primario pulmonar de cualquier histología, con excepción del linaje hematolinfoide, que asistieron a al menos una consulta con el servicio de neumología oncológica entre enero de 2019 y agosto de 2023. Se requería confirmación diagnóstica con histopatología básica; sin embargo, si el cuadro clínico, histológico e imagenológico era consistente con un origen primario pulmonar a criterio de su médico tratante, no era indispensable la inmunohistoquímica. Se excluyeron pacientes con confirmación o sospecha de origen extrapulmonar. Se incluyeron casos con diagnósticos externos y previamente tratados.

Los candidatos se identificaron en la base de datos de pacientes atendidos en el servicio. Se realizó revisión retrospectiva de sus historias clínicas entre agosto y noviembre de 2023.

Variables

Todas las variables hacen referencia a la condición del paciente al momento del diagnóstico. Historia de consumo de tabaco se definió como haber consumido al menos 100 cigarrillos en la vida. Exposición a humo de biomasa (leña o carbón) se definió como haber estado expuesto a este humo de forma regular, la mayoría de los días de la semana, por al menos 10 años. Antecedente personal de cáncer excluyó cánceres de piel distintos a melanoma.

Se determinó el estadio tumoral con la mejor información disponible, que debía incluir como mínimo un TAC de tórax contrastado con extensión a abdomen superior, e idealmente también PET-CT 18-FDG, EBUS lineal en lesiones > 3cm, centrales, o clasificadas como N $\geq$ 1 por TAC y/o PET, y RMN cerebral si la estadificación por las modalidades previas era $\geq$ IB. De estar disponible, se prefirió el estadio patológico sobre el clínico.

En concordancia con lo establecido por la Cuenta de Alto Costo para Colombia en 2018,² se definió la “fecha de sospecha” como el día de la primera consulta médica en que se sospechó cáncer pulmonar con remisión al especialista y la “fecha de diagnóstico” como la fecha en que se firmó el reporte de la patología que confirmó el diagnóstico. Sin embargo, anticipando una alta proporción de datos faltantes, se plantearon *a priori* subrogados que correspondían a fechas conceptualmente relacionadas, relativamente cercanas y bien definidas, con mayor probabilidad de haber sido registradas en la historia clínica. Así, de no conocerse las anteriores fechas, se podía tomar como “fecha de sospecha” el día de realización de la imagen radiológica considerada sospechosa y la “fecha de diagnóstico” como el día en que se realizó el procedimiento de la biopsia. El tiempo al diagnóstico se definió como los días transcurridos entre la sospecha y el diagnóstico; y el tiempo al tratamiento, entre el diagnóstico y el primer tratamiento para cáncer que incluyó: resección oncológica, pleurodesis paliativa, radioterapia en lesión principal, radioterapia cerebral, metastasectomía con intención terapéutica y terapias oncológicas sistémicas.

Los tumores primarios del pulmón se clasificaron en 3 categorías: 1) tumores epiteliales malignos, comúnmente conocidos como carcinomas pulmonares de célula no pequeña (CPCNP), 2) tumores neuroendocrinos (TNE), también conocidos como carcinoides, y 3) carcinomas neuroendocrinos (CNE) que incluyen el carcinoma de célula pequeña y el carcinoma neuroendocrino de célula grande.³ En el subgrupo con CPCNP, si estaban disponibles, se registraron los estudios para mutaciones en los genes EGFR, ALK, ROS 1, BRAF, RET, MET, NTRK, HER-2 y KRAS, y la expresión de PD-L1. Las mutaciones de los primeros 7 genes se consideraron accionables por contar con terapias dirigidas aprobadas y recomendadas por guías de práctica clínica inter-

nacionales para su uso en primera línea.⁴ La expresión de PD-L1 se registró como la proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) y se consideró alta expresión un TPS > 50%. Cuando los estudios fueron solicitados desde la consulta de neumología oncológica institucional, fueron remitidos al laboratorio de biología molecular FICMAC, que inicialmente ofertó en tejido PCR para EGFR e inmunohistoquímica para ALK y PD-L1 (clona SP263), y posteriormente incluyó otros genes en tejido y EGFR por PCR en sangre periférica. La definición operativa de otras variables clínicas puede consultarse en el material suplementario.

Análisis estadístico

Se usó el software estadístico STATA 16. Se realizó un análisis por medio de gráficos para evaluar asimetría, dispersión y datos externos o atípicos. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el supuesto de normalidad evaluado por la prueba de Shapiro-Wilk.

Se exploró la relación entre: 1) Historia de consumo de tabaco y sexo. 2) En CPCNP con perfilamiento molecular, la presencia de mutaciones accionables o alta expresión de PD-L1, por un lado; y sexo, edad, exposición a tabaco o biomasa, antecedentes oncológicos e histología, por otro lado. Se usaron las pruebas de Chi cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher para las variables cualitativas y las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, de acuerdo con su distribución. Todas las pruebas se evaluaron a un nivel de significancia de 0,05 a 2 colas.

Aspectos éticos

Se obtuvo aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana y se cumplieron las buenas prácticas clínicas y los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Se garantizó la confidencialidad de los datos de los participantes de acuerdo con la ley de protección de datos personales en Colombia y las regulaciones nacionales sobre investigación en salud establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Se aseguró la privacidad y anonimización de la información de los pacientes.

Resultados

Se identificaron 167 pacientes candidatos. Se excluyeron 4 pacientes: uno sin confirmación histológica, uno cuya información clínica básica estaba muy incompleta, uno con diagnóstico final de metástasis pulmonar de cáncer de cérvix y uno que tenía menos de 18 años al momento del diagnóstico. Los 163 pacientes restantes fueron analizados.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se describen en la Tabla 1. Hubo predominio del sexo femenino con 59,5%. El 50,3% de los sujetos tenían antecedente de consumo de tabaco. Entre las mujeres hubo menor prevalencia de historia de consumo de tabaco en comparación con los hombres (35,1% vs 72,7%, $p < 0,001$). (Tabla S1) No hubo diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de consumo de tabaco medida por índice paquete-año (IPA) entre las mujeres y los hombres que habían fumado. (Tabla S2 y Figura S1). El 38,7% de los pacientes no tenía ninguna exposición de riesgo (tabaco, humo de leña, sílice o asbesto).

Tabla 1.

Características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer primario de pulmón.

	N = 163
Edad, años	67,0 ± 11,8
Sexo, femenino	97 (59,5)
IMC, kg/m ²	24,7 ± 4,2
Antecedentes exposicionales	
Ningún antecedente	63 (38,7)
Historia de consumo de tabaco	82 (50,3)
IPA entre quienes habían fumado ^a	20,0 (10,0 – 32,5)
Exposición a humo de biomasa	28 (17,2)
Exposición a sílice	4 (2,5)
Exposición a asbesto	1 (0,6)
Antecedentes oncológicos	
Antecedente personal de cáncer	37 (22,7)
Tipo de cáncer	37 (100)
Mama	9 (24,3)
Piel no melanoma	7 (18,9)
Próstata	6 (16,2)
Tiroides	6 (16,2)
Cérvix	5 (13,5)
Colon y recto	2 (5,4)
Vejiga	2 (5,4)
Pulmón	1 (2,7)
Linfoma no Hodgkin	1 (2,7)
Melanoma	1 (2,7)
GIST	1 (2,7)
Familiar en 1º grado con cáncer pulmonar	4 (2,5)
Comorbilidades cardiopulmonares	
Ninguna	95 (58,3)
Falla cardíaca	3 (1,8)
Enfermedad coronaria	19 (11,7)
EPOC	40 (24,5)
Enfisema	32 (19,6)
EPID	9 (5,5)
Alta probabilidad de hipertensión pulmonar	20 (12,3)

Valores como n (%), media ± DE o mediana (p25 – p75); IMC: índice de masa corporal. IPA: índice paquete-año. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa. GIST: tumor estromal gastrointestinal. ^a: en su cálculo se excluyeron 7 pacientes con datos faltantes.

El 18,5% de los pacientes tenía antecedente previo de cáncer; el 33,1% tenía al menos una comorbilidad pulmonar y el 20,2% tenía al menos una comorbilidad cardíaca. La condición funcional respiratoria de los pacientes a quienes se les realizaron pruebas se describe en la Tabla 2. El dato que se pudo obtener de la mayor cantidad de pacientes (94%) fue que el 27,5% usaba o se le había prescrito oxigenoterapia domiciliaria. El 36,4% de las espirometrías y el 39,8% de las DLCO realizadas mostraron algún grado de deterioro funcional.

Tabla 2.

Función pulmonar de los pacientes con cáncer primario de pulmón.

Uso de oxígeno domiciliario	N =153
Sí	42 (27,5)
Espirometría	N =107
Anormal	39 (36,4)
Tipo de anormalidad, obstructiva	28 (71,8)
VEF1 (% del predicho)	90,7 ± 21,8
VEF1 < 70 %	15 (14,3)
DLCO ajustada a la altura (DLCOaj)	N = 88
Disminuida	35 (39,8)
DLCOaj (% del predicho)	77,9 ± 23,7
DLCOaj < 60%	19 (21,8)
Gases arteriales al ambiente	N = 48
PaO2 (mmHg)	57,3 ± 6,5
PaO2 < 60 mmHg	30 (62,5)
PaCO2 (mmHg)	33,1 ± 3,7
PaCO2 ≥ 39 mmHg	3 (6,3)
Caminata de 6 minutos	N = 48
Distancia (m)	491 ± 96
Desaturación basal	9 (18,8)
Desaturación solo con el ejercicio	12 (25,0)

Valores como n (%) o media ± DE. Los porcentajes de las variables categóricas son respecto a los pacientes a quienes se les hizo el examen.

La clasificación histológica y los estadios tumorales se detallan en la Tabla 3. El tipo de cáncer más frecuente fue el CPCNP (144/163; 88,3%), seguido de los TNE (11/163; 6,7%) y los CNE (7/163; 4,3%). La Tabla 4 resume las características de cada tipo de cáncer pulmonar. Hubo 2 mujeres con tumor carcinoide típico multifocal, una de ellas con hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas.

Tabla 3.

Características oncológicas de los pacientes con cáncer primario pulmonar.

	N=163
Subtipo histológico	
Carcinoma pulmonar de célula no pequeña	144 (88,3)
Adenocarcinoma	110 (67,5)
Carcinoma escamocelular	29 (17,8)
Célula no pequeña NOS	4 (2,5)
Carcinoma adenoescamoso	1 (0,6)
Tumores neuroendocrinos	11 (6,7)
Tumor carcinoide típico	7 (4,3)
Tumor carcinoide típico multifocal	2 (1,2)
Tumor carcinoide atípico	2 (1,2)
Carcinomas neuroendocrinos	7 (4,3)
Carcinoma de célula pequeña	6 (3,7)
Carcinoma neuroendocrino de célula grande	1 (0,6)

Continuación Tabla 3.

	N=163
No establecido	1 (0,6)
Estadio al diagnóstico	
Temprano	53 (32,5)
0	2 (1,2)
IA1	9 (5,5)
IA2	7 (4,3)
IA3	7 (4,3)
IB	10 (6,1)
IIA	8 (4,9)
IIB	10 (6,1)
Localmente avanzado	38 (23,3)
IIIA	14 (8,6)
IIIB	15 (9,2)
IIIC	9 (5,5)
Metastásico	68 (41,7)
IVA	36 (22,1)
IVB	32 (19,6)
No establecido	4 (2,5) ^a

Valores como n (%); ^a. Incluye 2 pacientes con tumor carcinoide multifocal en quienes se consideró que el estadiaje convencional no era un descriptor apropiado. La estadificación es de acuerdo con la 8° edición del TNM.

Tabla 4.

Características de los pacientes con cáncer pulmonar según el tipo de tumor.

	CNE N=7	CPCNP N=144	TNE N=11
Demografía			
Edad (años)	69,4 ± 12,8	67,6 ± 11,1	60,7 ± 16,5
Sexo masculino	5 (71,4)	59 (41,0)	2 (18,2)
Factores de riesgo			
Ninguno de exposición	1 (14,3)	54 (37,5)	7 (63,6)
Historia de consumo de tabaco	5 (71,4)	73 (50,7)	4 (36,4)
IPA entre quienes habían fumado	20 (17,5 - 35,0)	21,5 (10,0 - 38,8)	10 (2,0 - 10,0)
Exposición a humo de biomasa	2 (28,6)	25 (17,4)	1 (9,1)
Antecedentes oncológicos			
Antecedente personal de cáncer	1 (14,3)	34 (23,6)	2 (18,2)
Familiar en 1° grado con cáncer pulmonar	0 (0,0)	1 (0,7)	3 (27,3)
Comorbilidad			
Comorbilidad cardiopulmonar ^a	4 (57,1)	62 (43,1)	1 (9,1)

Continuación Tabla 4.

	CNE N=7	CPCNP N=144	TNE N=11
Estadio			
0 - I	-	30 (20,8)	5 (45,4)
II	-	15 (10,4)	3 (27,3)
III	2 (28,6)	36 (25,0)	0 (0,0)
IV	5 (71,4)	62 (43,1)	1 (9,1)
Desconocido	-	1 (0,7)	^b 2 (18,2)
Función pulmonar			
Uso de oxígeno domiciliario	N=7	N=134	N=11
Sí	5 (71,4)	36 (26,9)	1 (9,1)
Espirometría	N=4	N=95	N=7
Anormal	2 (50)	32 (33,7)	4 (57,1)
Tipo de anormalidad – Razón			
obstructiva : no obstructiva	2:00	3,6:1	1:03
DLCO	N=3	N=78	N=6
Disminuida	2 (66,6)	31 (39,7)	1 (16,7)

Valores como n (%), media $\pm$ DE o mediana (p25-p75); CPCNP: Carcinoma Pulmonar de Célula No Pequeña. CNE: carcinomas neuroendocrinos. TNE: tumores neuroendocrinos. ^a. Comorbilidad cardiopulmonar: diagnóstico de enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), enfisema, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), enfermedad coronaria significativa, falla cardíaca o alta probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar. ^b. 2 pacientes con tumor carcinoide multifocal en quienes se consideró que la estadificación TNM convencional no era un descriptor apropiado.

En la Tabla 5 se describe el perfilamiento molecular de los CPCNP. 81 pacientes fueron estudiados para mutaciones de EGFR, 58 de ellos para EGFR y ALK, y 37 de estos últimos para EGFR, ALK y otros genes. Se identificó al menos una mutación accionable en el 51,9% (42/81) de estos pacientes. Hubo un caso con dos mutaciones accionables: EGFR Ex19del y ALK. La presencia de mutaciones accionables se asoció con histología de adenocarcinoma (OR 6,9; p=0,011) y sexo femenino (OR 5,8; p=0,001). (Tabla S3) Hubo una tendencia a menor prevalencia de consumo de tabaco en el grupo de pacientes con mutaciones accionables, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (OR 2,33; p=0,06). (Tabla S3) Al comparar altos y bajos expresores de PD-L1, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en variables clínicas o patológicas. (Tabla S4)

Tabla 5.

Perfilamiento molecular de los CPCNP.

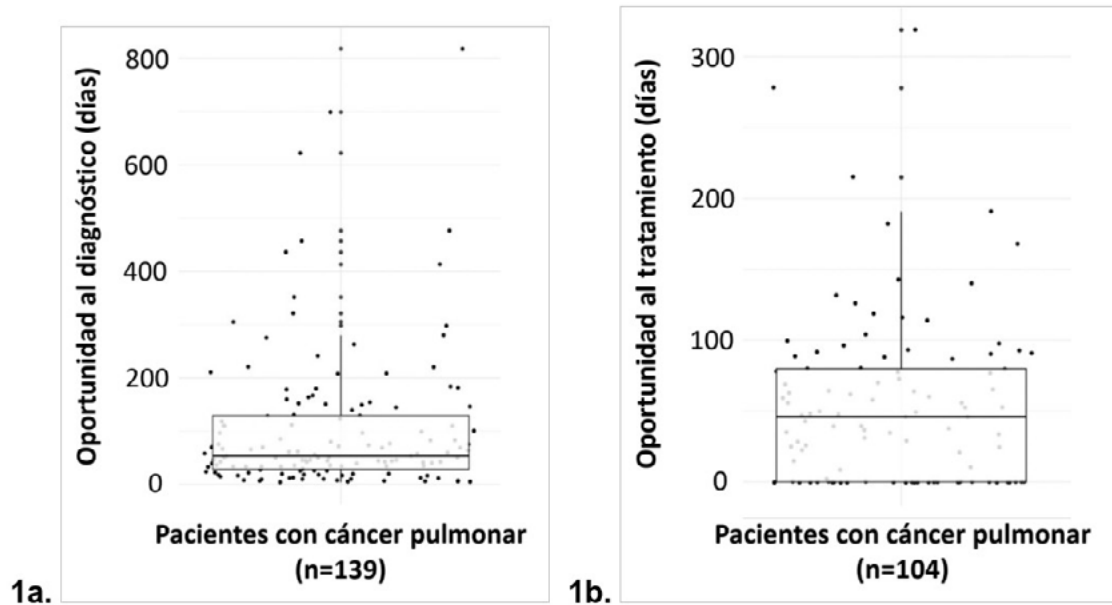
Marcador o gen	Resultado	N=144
EGFR ^a	Evaluated	81 (56,3)
	Mutados	34 (42,0)
	Tipo de mutación	
	Ex19del	18 (52,9)
	Ex21L858R	7 (20,6)
	Ex20ins	5 (14,7)
	Ex18delE709_T710insD	1 (2,9)
	Ex19ins	1 (2,9)
ALK ^b	Mut. puntual codón 861	1 (2,9)
	Desconocida	1 (2,9)
ROS1 ^b	Evaluated	58 (40,3)
	Mutados	4 (6,9)
KRAS ^b	Evaluated	37 (25,7)
	Mutados	1 (2,7)
BRAF V600 ^b	Evaluated	27 (18,8)
	Mutados	4 (14,8)
RET ^b	Evaluated	23 (16,0)
	Mutados	2 (8,7)
MET ^b	Evaluated	26 (18,1)
	Mutados	1 (3,9)
HER-2 ^b	Evaluated	26 (18,1)
	Mutados	0 (0)
NTRK ^b	Evaluated	28 (19,4)
	Mutados	0 (0)
PD-L1	Evaluated	58 (40,3)
	Nivel de expresión	
	TPS <1%	39 (67,2)
	TPS 1-49%	7 (12,1)
	TPS ≥ 50%	12 (20,7)

Valores como n (%); TPS: Tumor Proportion Score. ^a. Para EGFR, 60 (74,1%) pacientes tenían evaluación en tejido tumoral, 14 (17,3%) sólo tenían evaluación en sangre periférica y en 7 (8,6%) no hubo claridad del tipo de muestra evaluada. ^b. En la evaluación de genes diferentes a EGFR, 5 pacientes tenían NGS en sangre periférica y el resto corresponden a estudios en tejido tumoral.

El tiempo al diagnóstico se pudo calcular en 85,3% de los casos y fue ≤ 30 días en 25,9% de ellos. El tiempo al tratamiento se pudo calcular en 63,8% de los casos y fue ≤ 30 días en 40,4% de ellos. Excluyendo los pacientes para quienes un mismo procedimiento quirúrgico fue diagnóstico y terapéutico (en quienes el tiempo al tratamiento fue de 0 días), el tiempo al tratamiento fue ≤ 30 días en 15,1%. El tiempo entre la sospecha clínica y el tratamiento fue ≤ 60 días en 17,7% de los casos en que se pudo calcular. (Figura 1)

Figura 1.

Oportunidad al diagnóstico y al tratamiento de los pacientes con cáncer primario de pulmón.



1a. Los puntos representan los días transcurridos entre la sospecha de cáncer pulmonar y su confirmación diagnóstica mediante histopatología. La línea gruesa representa la mediana (54 días) y la caja el rango intercuartílico (28 a 130 días). 1b. Los puntos representan los días transcurridos entre la confirmación diagnóstica y el inicio del primer tratamiento oncológico. La línea gruesa representa la mediana (46 días) y la caja el rango intercuartílico (0 a 80 días).

Discusión

La proporción de mujeres entre los pacientes con cáncer pulmonar encontrada en este estudio (59,5%) es mayor a lo reportado en los estudios previos en el país de entre 35,4% y 55,4%;⁵⁻¹⁰ y al 49,6% reportado por la Cuenta de Alto Costo para 2021.¹¹ Aunque previamente se consideraba una patología predominantemente de hombres, en Estados Unidos y otras partes del mundo se ha descrito un aumento en la proporción de mujeres en los últimos 20 años.¹² Igualmente, es llamativa la alta proporción de pacientes sin historia de consumo de tabaco (49,7%), mayor a lo reportado en la mayoría de los estudios previos en el país, que oscila entre 9,2% y 52,5%.⁵⁻¹⁰ Es superior al 12,5% reportado en Estados Unidos para el periodo 2011 – 2016 y al 45% reportado en China para el periodo 2014 – 2017.¹³⁻¹⁵

Preocupa que al menos 73% de los pacientes de este estudio no habrían sido elegibles para un programa de tamizaje porque nunca fumaron o tenían un IPA < 20.¹⁶ Es necesario identificar factores de riesgo diferentes al consumo de tabaco y posteriormente evaluar su rendimiento como criterio de inclusión en programas de tamizaje. En este estudio, tras indagar por exposición a sílice, asbesto o humo de biomasa, persistió un 38,7% de pacientes en quienes no se encontró ninguna exposición de riesgo. Los resultados finales del estudio TALENT en curso en Taiwan, que tamiza población con factores de riesgo distintos al IPA > 20, podrían ser de interés para nuestro país; sin embargo, el principal factor de riesgo evaluado en el TALENT es la historia familiar de cáncer pulmonar y en nuestro estudio este factor de riesgo fue raro (2,5%).¹⁷ El compromiso de la función pulmonar fue frecuente, aunque los datos faltantes no permiten estimar con confianza la proporción.

Las neoplasias neuroendocrinas representaron el 11% del total de cánceres primarios pulmonares. Se ha descrito previamente que los pacientes con CNE en su mayoría son hombres, tienen historia de consumo de tabaco, se diagnostican en estadios avanzados y tienen alta prevalencia de comorbilidad cardiopulmonar.¹⁸ Por otro lado, se ha descrito que los pacientes con TNE ma-

yoritariamente son mujeres, no tienen historia de consumo de tabaco y se diagnostican en estadios tempranos.^{19,20} Los hallazgos de este estudio son consistentes con dichas características, aunque la pequeña cantidad de pacientes no permite hacer comparaciones formales.

Entre los pacientes con CPCNP, el estadio más frecuente al diagnóstico fue el IV con 43,1%, cifra inferior al 78,8% que reportó el Instituto Nacional de Cancerología entre 2013 y 2018;¹⁰ y al 74,1% reportado por la Cuenta de Alto Costo para Colombia en 2021.¹¹ Por otro lado, 20,8% fueron estadio I. Tanto nuestras cifras como las de otros centros resaltan la importancia de continuar implementando estrategias que promuevan el diagnóstico en estadios tempranos.

La baja proporción de pacientes con CPCNP que contaban con perfilamiento molecular básico (56,3%) se debió a una combinación de barreras en el acceso, agotamiento del tejido de biopsias y a que, antes de septiembre 2020, cuando se publicó el estudio ADAURA, no había una indicación fuerte de realizar perfilamiento molecular en tumores resecables, pues no cambiaba la conducta terapéutica. La alta prevalencia de mutaciones de EGFR (42%) y mutaciones accionables (51,9%) encontrada puede deberse en parte a sesgo de selección ya que el subgrupo de pacientes testeados tenía proporciones de mujeres, histología de adenocarcinoma y personas sin historia de consumo de tabaco (65,5%, 85,1% y 56,8%, respectivamente) mayores al del grupo total de pacientes con CPCNP (59,0%, 76,4% y 49,3%, respectivamente); y estas 3 son variables que se asocian a la presencia de mutaciones accionables.²¹ El estudio más grande en el país evaluó 1.939 pacientes y encontró una menor prevalencia de mutaciones de EGFR de 24,7%, a pesar de que incluyó una proporción similar de mujeres (63,3%), mayores proporciones de personas que nunca habían fumado (75,2%) y con histología de adenocarcinoma (93,2%).²¹

Por consenso Delphi, se ha propuesto como indicador de calidad que el tiempo hasta el diagnóstico de cáncer pulmonar sea menor a 30 días.²² Las guías canadienses recomiendan que, en el caso de los tumores resecables, el tiempo entre la primera consulta con especialista y la cirugía sea menor a 8 semanas.²³ En Colombia, en 2021, la Cuenta de Alto Costo reportó para todo el país un tiempo hasta el diagnóstico de 27 días (13 - 47) y un tiempo hasta el tratamiento de 39 (19 - 68) días.¹¹ En nuestro estudio, ambos tiempos fueron mayores. Debido a que las definiciones para fecha de sospecha y fecha de diagnóstico que plantea la Cuenta de Alto Costo no son de registro clínico rutinario, se debió recurrir en muchos casos a las fechas subrogadas propuestas desde el protocolo. Vale la pena resaltar que la Cuenta de Alto Costo se alimenta de reportes obligatorios de clínicos que probablemente enfrenten las mismas dificultades a la hora de establecer las fechas requeridas a partir de sus registros, y es posible que dichas estimaciones sean también imprecisas. Además, que dos años del estudio coincidieron con la pandemia COVID-19 y el deterioro en las condiciones del sistema de salud pudo influir negativamente en la oportunidad de la atención.

Limitaciones y fortalezas

Se deben señalar varias limitaciones del presente estudio. Como cualquier estudio monocéntrico, puede estar sujeto a sesgos de selección debido a la naturaleza de la institución y la población que atiende. Los resultados podrían ser extrapolables a otras instituciones de la región que se especialicen en medicina respiratoria y neumología intervencionista, mas no a otros contextos. Los datos faltantes en varias categorías de variables limitan la precisión de las estimaciones realizadas; aun así, se consideró valioso reportarlas ya que hay poca información previa en Colombia. Nuevos estudios con recolección prospectiva de los datos podrían lograr una caracterización más exacta.

El tamaño reducido de la muestra limitó el poder del estudio para detectar asociaciones significativas o realizar análisis de subgrupos. Aun así, los resultados obtenidos son consistentes con lo reportado en la literatura internacional. Entre las fortalezas del estudio, se destaca el uso de datos clínicos detallados obtenidos de manera sistemática, lo cual minimiza la posibilidad de sesgos de información y favorece a la confiabilidad de los hallazgos presentados.

Conclusiones

En nuestro centro, se documentó una mayor proporción de pacientes con cáncer primario pulmonar sin historia de consumo de tabaco comparado con el histórico reportado en Colombia. La proporción de pacientes con CPCNP con mutaciones accionables también fue mayor. A pesar de que los tiempos de abordaje superaron lo recomendado internacionalmente, la proporción de estadios tempranos fue mayor a lo reportado previamente en el país. Consideramos que se requiere aún fortalecer estrategias para un diagnóstico estructurado y oportuno del cáncer de pulmón que incluya acceso rutinario a perfilamiento molecular en Colombia.

Agradecimientos: a la Universidad de la Sabana por su apoyo en el desarrollo del estudio MEDEESP-5-2025.

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

Conflictos de interés: LCSC: AstraZeneca le patrocinó en 2022 traslados aéreos y hospedaje en hotel para asistir al congreso de neumología de ALAT en Lima, Perú. HAV: participó como asesor y speaker de AstraZeneca, BMS, MSD, Merck Serono. LCV: recibió financiación como speaker, consultora y asesora de AstraZeneca, Merck Sharp & Dome, 2024 - 2025. Los otros autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Declaración de cumplimiento ético: se obtuvo aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana y se cumplieron las buenas prácticas clínicas y los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Contribuciones de los autores: HV participó en el análisis de los datos, la discusión y la revisión del documento final. Todos los demás autores participaron en todas las fases del estudio. Todos los autores aprobaron el documento final.

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

Referencias:

1. Globocan: International Agency for Research on Cancer. Colombia fact sheet 2020 [Internet]. [Consultado 18 feb 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheet.pdf>
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo [CAC]. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con cáncer de pulmón en Colombia, Bogotá D.C.; 2018. [Internet]. [Consultado 9 ago 2025]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/consenso-basado-en-la-evidencia-indicadores-de-gestion-del-riesgo-en-pacientes-con-cancer-de-pulmon-en-colombia/>
3. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17(3):362–87. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
4. Bazhenova L, Ismaila N, Abu Rous F, Alluri K, Freeman-Daily J, Halmos B et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.2. *J Clin Oncol* 2024;42(36):e72–86. <https://doi.org/10.1200/jco-24-02133>
5. Martínez C, Morón F, Meléndez P. Síntomas respiratorios en pacientes con cáncer pulmonar: una comparación del tiempo de consulta entre fumadores y no fumadores. *Rev Colomb Neumol* 2003;15(3):105–9. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v15.n3.2003.1245>
6. Alvarado-Sarzosa F, Martínez-Jaramillo SI, García-Herreros-Hellal LG, Beltrán-Jimenez RJ, Zuluaga-Restrepo JD, Parra-Medina R et al. Desenlaces clínicos de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña temprano manejados quirúrgicamente en Bogotá. *Rev Colomb Cancerol* 2023;27(2):240–50. <https://doi.org/10.35509/01239015.904>
7. Otero JM, Cardona AF, Revéiz L, Campo F, Carranza H, Vargas CA et al. Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico y registro de las primeras mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico documentado en Colombia Estudio del ONCOLGroup. *Acta Médica Colombiana* 2009;34(2):55–65.
8. Lema M, Preciado B, Lema C, Rodríguez D, Pineda M, Egurrola J et al. Survival Outcomes in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in a Cancer Center in Medellín - Colombia. *CES Medicina* 2023;37(1):44–57. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.7186>
9. Martin C, Cuello M, Barajas O, Recondo G, Aruachan S, Perroud H et al. Real-world evaluation of molecular testing and treatment patterns for EGFR mutations in non-small cell lung cancer in Latin America. *Mol Clin Oncol* 2022;16(6):1–10. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2439>
10. Alarcón ML, Brugés R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. *Rev Col Cancerol* 2021;25(2):103–9. <https://doi.org/10.35509/01239015.706>
11. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2022. Bogotá, D.C.; 2023.
12. Fu Y, Liu J, Chen Y, Liu Z, Xia H, Xu H. Gender disparities in lung cancer incidence in the United States during 2001–2019. *Sci Rep* 2023;13(12581):1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39440-8>
13. Huang C, Qu X, Du J. Proportion of lung adenocarcinoma in female never-smokers has increased dramatically over the past 28 years. *J Thorac Dis* 2019;11:2685–8. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.08>

14. Siegel DA, Fedewa SA, Henley SJ, Pollack LA, Jemal A. Proportion of Never Smokers Among Men and Women With Lung Cancer in 7 US States. JAMA Oncol 2021;7(2):302–4. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6362>

15. Shiels MS, Graubard BI, McNeel TS, Kahle L, Freedman ND. Trends in smoking-attributable and smoking-unrelated lung cancer death rates in the United States, 1991-2018. JNCI 2023;0(0):1–6. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad256>

16. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. The Lancet 2023;401(10374):390–408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01694-4)

17. Chang GC, Chiu CH, Yu CJ, Chang YC, Chang YH, Hsu KH et al. Low-dose CT screening among never-smokers with or without a family history of lung cancer in Taiwan: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2024;12(2):141–52. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00338-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00338-7)

18. Franco F, Carcereny E, Guirado M, Ortega AL, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the thoracic tumor registry. PLoS One 2021;16(6):e0251761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251761>

19. Taboada Barrios LB, López Panqueva R del P, García-Herreros Hellal LG, Gonzalez Devia D. Experiencia diagnóstica de diez años del tumor neuroendocrino de pulmón en la Fundación Santafé de Bogotá 2001-2010. Rev Col Neumol 2001;24(2):84–91. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v24.n2.2012.189>

20. Papaxoinis G, Lamarca A, Quinn AM, Mansoor W, Nonaka D. Clinical and Pathologic Characteristics of Pulmonary Carcinoid Tumors in Central and Peripheral Locations. Endocr Pathol 2018;29:259–68. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9530-y>

21. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G et al. Updated frequency of EGFR and KRAS mutations in NonSmall-cell lung cancer in Latin America: The Latin-American consortium for the investigation of lung cancer (CLICaP). J Thorac Oncol 2015;10(5):838–43. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000481>

22. Lynch C, Harrison S, Butler J, Baldwin DR, Dawkins P, van der Horst J et al. An International Consensus on Actions to Improve Lung Cancer Survival: A Modified Delphi Method Among Clinical Experts in the International Cancer Benchmarking Partnership. Cancer Control 2022;29. <https://doi.org/10.1177/10732748221119354>

23. Labbé C, Anderson M, Simard Msc S, Tremblay L, Laberge F, Vaillancourt R et al. Wait times for diagnosis and treatment of lung cancer: A single-centre experience. Current Oncology 2017;24(6):367–73. <https://doi.org/10.3747/co.24.3655>

Material suplementario:

Tabla S1.

Historia de consumo de tabaco en hombres y mujeres con cáncer primario pulmonar.

	Femenino	Masculino	Población total	Valor p
	N=97	N=66	N=163	
Nunca fumó	63 (64,9)	18 (27,3)	81 (49,7)	<0,001
Sí fumó	34 (35,1)	48 (72,7)	82 (50,3)	

Valores como n (%).

Tabla S2.

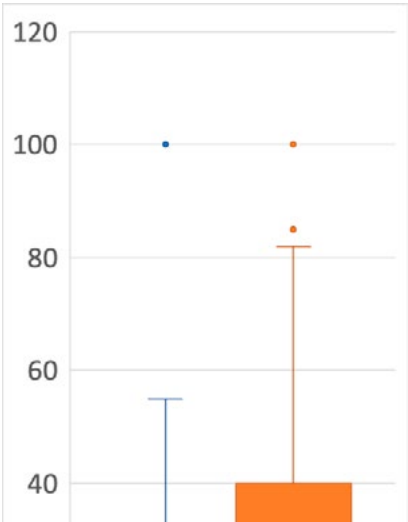
IPA de hombres y mujeres con cáncer primario pulmonar e historia de consumo de tabaco.

	Femenino N=31	Masculino N=45	Valor p
IPA entre quienes habían fumado			
mediana (p25-p75)	20,0 (9,0-30,0)	21,0 (11,5-40,0)	0,282
media ± DE	22,8 ± 20,7	30,3 ± 26,6	

Valores como mediana (p25-p75) o media ± DE; IPA: Índice paquete-año.

Figura S1.

IPA de hombres y mujeres con cáncer primario pulmonar e historia de consumo de tabaco.



IPA: Índice paquete-año. IPA de hombres y mujeres que tenían historia de consumo de tabaco (n=76). Azul: mujeres. Naranja: hombres. La caja representa el rango intercuartílico y la línea horizontal central la mediana. Los puntos representan datos extremos.

Tabla S3.

Características clínicas y patológicas de los pacientes con CPCNP con y sin mutaciones accionables.

Variable	Sin mutación accionable (Ninguna, HER-2 o KRAS) N=39	Con mutación accionable (EGFR, ALK, ROS1, MET, RET, BRAF, NTRK) N=42	Población total N=81	Valor p
Variables clínicas:				
Sexo, femenino	18 (46,2)	35 (83,3)	53 (65,4)	0,001
Edad, años	68,5 ± 9,4	64,2 ± 13,8	66,2 ± 12,0	0,109
Historia de tabaquismo	21 (53,8)	14 (33,3)	35 (43,2)	0,063
IPA entre fumadores				
mediana (p25-p75)	20,5 (11,5 – 42,5)	11,5 (1 – 25)	20 (7-30)	0,107
promedio ± DE	27,3 ± 21,2	18,6 ± 26,0	23,7 ± 23,3	
Exposición a biomasa	6 (15,4)	6 (14,3)	12 (14,8)	0,889
Antecedente de cáncer	9 (23,1)	9 (21,4)	18 (22,2)	0,858
Antecedente personal o familiar de cáncer pulmonar	1 (2,6)	1 (2,4)	2 (2,5)	0,958
Variables patológicas:				
Adenocarcinoma o adenoescamoso (vs otros)	29 (74,4)	40 (95,2)	69 (85,2)	0,011

Valores como n (%), promedio ± DE o mediana (p25-p75). CPCNP: Carcinoma Pulmonar de Célula No Pequeña.

Tabla S4.

Características clínicas y patológicas de los pacientes con CPCNP con y sin alta expresión de PD-L1.

Variable	PD-L1 TPS ≤ 50% N=46	PD-L1 TPS > 50% N=12	Población total N=58	Valor p
Variables clínicas:				
Sexo, femenino	28 (60,9)	5 (41,7)	33 (56,9)	0,232
Edad, años	66,5 ± 13,3	67,5 ± 8,4	66,7 ± 12,4	0,977
Historia de tabaquismo	25 (54,4)	7 (58,3)	32 (55,2)	0,805
IPA entre fumadores				
mediana (p25-p75)	18 (9 – 29)	37,5 (25 – 55)	20 (10 - 30)	0,107
promedio ± DE	22,2 ± 20,8	35,8 ± 22,2	24,9 ± 21,49	
Exposición a biomasa	7 (15,2)	2 (16,6)	(15,5)	0,902
Antecedente de cáncer	13 (28,3)	0 (0)	13 (22,4)	0,051
Antecedente personal o familiar de cáncer pulmonar	1 (2,2)	0 (0)	1 (1,7)	0,606
Variables patológicas:				
Adenocarcinoma o adenoescamoso (vs otros)	38 (82,6)	7 (58,3)	45 (77,6)	0,073

Valores como n (%), promedio $\pm$ DE o mediana (p25-p75). TPS: Tumor Proportion Score. CPCNP: Carcinoma Pulmonar de Célula No Pequeña.

Definiciones operativas de las variables del estudio:

- Historia de consumo de tabaco: consumo de al menos 100 cigarrillos en la vida.
- Índice paquete año (IPA): (cantidad promedio de cigarrillos consumidos por día) $\times$ (número de años de consumo) / 20.
- Exposición a humo de combustión de biomasa (leña, carbón): exposición en recinto cerrado o abierto de forma regular la mayoría de días de la semana por al menos 10 años.
- Exposición a sílice: laborar por al menos 5 años en actividades que se han descrito como relacionadas al desarrollo de silicosis como construcción, canteras o minas.
- Exposición a asbesto: haber laborado (sin importar la duración) en actividades con uso u exposición conocida a productos de asbesto como mecánica automotriz, plomería o demolición.
- Historia familiar de cáncer de pulmón: presencia de familiares en primer grado de consanguinidad con el diagnóstico de cáncer de pulmón.
- Enfermedad coronaria: historia de revascularización percutánea o quirúrgica, o reporte de cateterismo con obstrucción de $> 50\%$ de la coronaria izquierda o $> 70\%$ de otra arteria principal.
- Falla cardíaca: antecedente referido por el paciente y registrado así en la historia o evidencia ecocardiográfica de FEVI $< 40\%$.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): espirometría con relación Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1, por su sigla en inglés) / Capacidad Vital Forzada (FVC, por su sigla en inglés) inferior al límite inferior de la normalidad (LIN) asociado a historia de exposición a cigarrillo con IPA > 10 o a humo de leña de acuerdo a lo definido previamente.
- Enfisema: Descripción en la historia clínica del hallazgo radiológico, bien sea como transcripción de la interpretación del radiólogo o como interpretación del neumólogo tratante.
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPID): diagnóstico registrado en la historia clínica por el neumólogo tratante posterior a evaluación de una imagen tomográfica.
- Hipertensión pulmonar: presencia de un ecocardiograma con PSAP > 40 mmHg o que reúne los siguientes criterios: velocidad máxima de regurgitación tricuspídea $> 2,8$ m/seg y al menos un signo indirecto de hipertensión pulmonar. En ausencia de regurgitación tricuspídea al menos 2 signos indirectos de hipertensión pulmonar, siendo uno de ellos dilatación o disfunción sistólica del ventrículo derecho.
- Oxigenoterapia domiciliaria: registro de que el paciente usa oxígeno en casa o de que este haya sido prescrito por su neumólogo tratante. No se especifica un mínimo de horas de uso al día.
- Tiempo al diagnóstico: tiempo transcurrido en días entre la fecha de sospecha y la fecha de diagnóstico.
- Fecha de sospecha: fecha de la consulta médica en que, con base en un cuadro clínico o más frecuentemente tras revisar un reporte imagenológico, se sospechó el diagnóstico de neoplasia maligna de pulmón. En caso de que no se conociese esa fecha, se usó la fecha de realización de la primera imagen diagnóstica de pulmón que se haya considerado sospechosa de neoplasia maligna de pulmón.
- Fecha de diagnóstico: fecha en que se firmó el reporte de histopatología que confirmó el diagnóstico. En caso de que no se conociese esa fecha, se usó la fecha de toma de la biopsia.
- Tiempo al tratamiento: días transcurridos entre la fecha de diagnóstico y la fecha de inicio de tratamiento.
- Fecha de inicio de tratamiento: fecha en que se inició el primer tratamiento para cáncer que podría ser: cirugía de resección pulmonar con intención terapéutica, pleurodesis paliativa, radioterapia en lesión principal, radioterapia cerebral, metastasectomía con intención terapéutica.
- Espirometría anormal: si los valores absolutos de FEV1, FVC o relación FEV1/FVC estaban por debajo del límite inferior de la normalidad predicho de acuerdo al sexo, la edad, la talla

y la raza.

- Espirometría anormal obstructiva: espirometría con VEF1/CVF inferior al límite inferior de la normalidad predicho, independientemente de si el VEF1 y/o la CVF están normales o disminuidas.
- Espirometría anormal no obstructiva: espirometría con VEF1/CVF normal y VEF1 y/o CVF por debajo del límite inferior de la normalidad predicho.
- Difusión de Monóxido de Carbono Ajustada a la altura de Bogotá (DLCOaj, por su sigla en inglés) anormal: valor inferior al límite inferior de la normalidad predicho de acuerdo al sexo, la edad, la talla y la raza.
- Desaturación basal en caminata de 6 minutos: realización de la misma con oxígeno suplementario o una SpO2 inicial al ambiente < 88%.
- Desaturación con el ejercicio en caminata de 6 minutos: una SpO2 inicial $\geq$ 88% con SpO2 final < 85%, ambas al aire ambiente.
- Mutación accionable: las mutaciones de EGFR, ALK, ROS 1, BRAF, RET, MET y NTRK se consideraron accionables por contar con terapias dirigidas aprobadas y recomendadas por guías de práctica clínica internacionales para su uso en primera línea.
- Alta expresión de PD-L1: Puntaje de proporción tumoral (TPS, por su sigla en inglés) > 50%.

RECIBIDO:
29 abril 2025
APROBADO:
22 agosto 2025

Características clínicas, patológicas y moleculares de los pacientes con cáncer primario de pulmón atendidos en el centro de experticia en oncología torácica de la Fundación Neumológica Colombiana

Clinical, Pathological and Molecular Characteristics of Patients with Primary Lung Cancer who Attended the Thoracic Oncology Expert Center at Fundación Neumológica Colombiana

Lucia C. Silva-Cala^{1,2} , Nadia J. Proaños^{1,3} , Diana Rivera⁴ ,
Henry Alexander-Vargas^{2,4,5} , Lucia C. Viola-Muñoz² 

¹ Universidad de La Sabana, Facultad de Medicina, Chía, Colombia.

² Fundación Neumológica Colombiana, Centro de experticia en neumología oncológica, Oncotórax Rexpira, Bogotá, Colombia.

³ Fundación Neumológica Colombiana, Centro Internacional de Investigación en Neumología y Salud Respiratoria (CINEUMO), Bogotá, Colombia.

⁴ Universidad de La Sabana, Facultad de medicina, Departamento de Pediatría, Chía, Colombia.

⁵ Fundación Santafé de Bogotá, Departamento de Oncología, Bogotá, Colombia.

AUTOR CORRESPONSAL:

Lucia Catalina Silva Cala. E-mail: lsilva@neumologica.org

Resumen

Introducción: Los pacientes con cáncer de pulmón han sido poco caracterizados en Colombia.

Métodos: Este estudio de corte transversal describe los pacientes con cáncer primario de pulmón no hematolinfoide atendidos en el centro de experticia en oncología torácica de la Fundación Neumológica Colombiana entre enero de 2019 y agosto de 2023. Se evaluaron características demográficas, factores de riesgo, comorbilidades, función pulmonar, histología, estadio, y tiempo al diagnóstico y al tratamiento. Adicionalmente, en aquellos con carcinomas pulmonares de célula no pequeña (CPCNP), se evaluó perfilamiento genómico y expresión de PD-L1.

Resultados: De 163 pacientes con cánceres primarios pulmonares, 59,5% eran mujeres y 49,7% no tenían historia de consumo de cigarrillo, 41,7% tenían alguna comorbilidad cardiopulmonar. Los CPCNP fueron 88,3%, los tumores neuroendocrinos 6,7% y los carcinomas neuroendocrinos 4,3%. El 31,2% de los CPCNP fueron estadio I o II y 43,1% fueron estadio IV. Se encontraron mutaciones accionables en 51,9% (42/81) de los pacientes con CPCNP evaluados para al menos una mutación; las más frecuentes fueron mutaciones de EGFR encontradas en 42,0% (34/81). La mediana de tiempo al diagnóstico fue de 54 días y al tratamiento de 46 días.

Conclusiones: El sexo femenino, la ausencia de historia de consumo de cigarrillo y las mutaciones accionables fueron más frecuentes que lo reportado en estudios previos en Colombia. El tiempo hasta el diagnóstico y el tratamiento fue más prolongado que lo estimado por los organismos oficiales nacionales.

Palabras clave: estudios transversales; neoplasias de pulmón; comorbilidad; pruebas genéticas; diagnóstico retrasado; retraso del tratamiento.

Abstract

Introduction: Lung cancer patients have rarely been characterized in Colombia.

Methods: This cross-sectional study describes all patients with non-hematolymphoid primary lung malignancies who attended the thoracic oncology expert center at Fundación Neumológica Colombiana between January 2019 and August 2023. Demographics, risk factors, comorbidities, lung function, histology, staging, and time to diagnosis and treatment were evaluated. Additionally, genomic profiling and PD-L1 expression were assessed in patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

Results: Of 163 patients with primary lung cancer, 59.5% were women and 49.7% had no history of tobacco consumption. 41.7% had a cardiopulmonary comorbidity. NSCLC accounted for 88.3%, neuroendocrine tumors 6.7% and neuroendocrine carcinomas 4.3%. 31.2 % of NSCLC were stage I or II and 43.1 % were stage IV. A targetable mutation was found in 51.9% (42/81) of patients with NSCLC tested for at least one of them. EGFR mutations were found in 42.0% (34/81) of patients tested, making it the most frequent targetable mutation. The median time to diagnosis was 54 days and to treatment was 46 days.

Conclusions: Female sex, absence of tobacco consumption history and targetable mutations were more frequent than previously reported in Colombia. The time to diagnosis and treatment was longer than estimated by local government agencies.

Keywords: cross-sectional studies; lung neoplasms; comorbidity; genetic testing; delayed diagnosis; treatment delay.

Introducción

El cáncer de pulmón es el más letal de los 10 cánceres más frecuentes en Colombia y el quinto en incidencia.¹ A nivel global, se ha descrito heterogeneidad en los fenotipos de los pacientes y de su enfermedad, así como en las características genómicas de los tumores. Esto subraya la necesidad de contar con datos locales. Los pacientes con cáncer de pulmón han sido poco caracterizados en Colombia. Este estudio pretende caracterizar desde el punto de vista clínico, patológico y molecular a los pacientes con cáncer primario pulmonar atendidos en el centro de experticia en oncología torácica de una institución respiratoria en Bogotá, así como el tiempo que tardaron en ser diagnosticados y en recibir tratamiento. Reconocemos que la población atendida en un único centro no es representativa de la población general del país. Aun así, en ausencia de registros nacionales confiables, aporta información preliminar que permite aproximarse a la realidad de la patología en subregiones y centros de similares características.

Materiales y métodos:

Diseño del estudio y participantes: Fundación Neumológica Colombiana es una clínica ambulatoria en Bogotá especializada en medicina respiratoria. Tiene un servicio de neumología intervencionista que realiza broncoscopia flexible, EBUS radial y lineal, y broncoscopia rígida. En 2019, se constituyó la junta multidisciplinaria de tumores de tórax y el servicio de neumología on-

cológica, una consulta especializada en tamizaje, seguimiento de nódulos pulmonares, abordaje diagnóstico y estadificación de cáncer pulmonar, y manejo complementario de comorbilidades pulmonares de pacientes con cáncer. La mayoría de los pacientes residen en Bogotá o municipios aledaños y realizan aportes económicos al sistema de salud. Por particularidades del sistema público de salud de Colombia, los pacientes son remitidos a nuestro servicio en momentos distintos de su enfermedad y no siempre se tiene continuidad en el seguimiento. Además, realizan sus estudios de imágenes diagnósticas, inmunohistoquímica, biología molecular, procedimientos quirúrgicos y tratamientos oncológicos en diferentes instituciones externas.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con cáncer primario pulmonar de cualquier histología, con excepción del linaje hematolinfoide, que asistieron a al menos una consulta con el servicio de neumología oncológica entre enero de 2019 y agosto de 2023. Se requería confirmación diagnóstica con histopatología básica; sin embargo, si el cuadro clínico, histológico e imagenológico era consistente con un origen primario pulmonar a criterio de su médico tratante, no era indispensable la inmunohistoquímica. Se excluyeron pacientes con confirmación o sospecha de origen extrapulmonar. Se incluyeron casos con diagnósticos externos y previamente tratados.

Los candidatos se identificaron en la base de datos de pacientes atendidos en el servicio. Se realizó revisión retrospectiva de sus historias clínicas entre agosto y noviembre de 2023.

Variables

Todas las variables hacen referencia a la condición del paciente al momento del diagnóstico. Historia de consumo de tabaco se definió como haber consumido al menos 100 cigarrillos en la vida. Exposición a humo de biomasa (leña o carbón) se definió como haber estado expuesto a este humo de forma regular, la mayoría de los días de la semana, por al menos 10 años. Antecedente personal de cáncer excluyó cánceres de piel distintos a melanoma.

Se determinó el estadio tumoral con la mejor información disponible, que debía incluir como mínimo un TAC de tórax contrastado con extensión a abdomen superior, e idealmente también PET-CT 18-FDG, EBUS lineal en lesiones > 3cm, centrales, o clasificadas como N $\geq$ 1 por TAC y/o PET, y RMN cerebral si la estadificación por las modalidades previas era $\geq$ IB. De estar disponible, se prefirió el estadio patológico sobre el clínico.

En concordancia con lo establecido por la Cuenta de Alto Costo para Colombia en 2018,² se definió la “fecha de sospecha” como el día de la primera consulta médica en que se sospechó cáncer pulmonar con remisión al especialista y la “fecha de diagnóstico” como la fecha en que se firmó el reporte de la patología que confirmó el diagnóstico. Sin embargo, anticipando una alta proporción de datos faltantes, se plantearon *a priori* subrogados que correspondían a fechas conceptualmente relacionadas, relativamente cercanas y bien definidas, con mayor probabilidad de haber sido registradas en la historia clínica. Así, de no conocerse las anteriores fechas, se podía tomar como “fecha de sospecha” el día de realización de la imagen radiológica considerada sospechosa y la “fecha de diagnóstico” como el día en que se realizó el procedimiento de la biopsia. El tiempo al diagnóstico se definió como los días transcurridos entre la sospecha y el diagnóstico; y el tiempo al tratamiento, entre el diagnóstico y el primer tratamiento para cáncer que incluyó: resección oncológica, pleurodesis paliativa, radioterapia en lesión principal, radioterapia cerebral, metastasectomía con intención terapéutica y terapias oncológicas sistémicas.

Los tumores primarios del pulmón se clasificaron en 3 categorías: 1) tumores epiteliales malignos, comúnmente conocidos como carcinomas pulmonares de célula no pequeña (CPCNP), 2) tumores neuroendocrinos (TNE), también conocidos como carcinoides, y 3) carcinomas neuroendocrinos (CNE) que incluyen el carcinoma de célula pequeña y el carcinoma neuroendocrino de célula grande.³ En el subgrupo con CPCNP, si estaban disponibles, se registraron los estudios para mutaciones en los genes EGFR, ALK, ROS 1, BRAF, RET, MET, NTRK, HER-2 y KRAS, y la expresión de PD-L1. Las mutaciones de los primeros 7 genes se consideraron accionables por contar con terapias dirigidas aprobadas y recomendadas por guías de práctica clínica inter-

nacionales para su uso en primera línea.⁴ La expresión de PD-L1 se registró como la proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) y se consideró alta expresión un TPS > 50%. Cuando los estudios fueron solicitados desde la consulta de neumología oncológica institucional, fueron remitidos al laboratorio de biología molecular FICMAC, que inicialmente ofertó en tejido PCR para EGFR e inmunohistoquímica para ALK y PD-L1 (clona SP263), y posteriormente incluyó otros genes en tejido y EGFR por PCR en sangre periférica. La definición operativa de otras variables clínicas puede consultarse en el material suplementario.

Análisis estadístico

Se usó el software estadístico STATA 16. Se realizó un análisis por medio de gráficos para evaluar asimetría, dispersión y datos externos o atípicos. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el supuesto de normalidad evaluado por la prueba de Shapiro-Wilk.

Se exploró la relación entre: 1) Historia de consumo de tabaco y sexo. 2) En CPCNP con perfilamiento molecular, la presencia de mutaciones accionables o alta expresión de PD-L1, por un lado; y sexo, edad, exposición a tabaco o biomasa, antecedentes oncológicos e histología, por otro lado. Se usaron las pruebas de Chi cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher para las variables cualitativas y las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, de acuerdo con su distribución. Todas las pruebas se evaluaron a un nivel de significancia de 0,05 a 2 colas.

Aspectos éticos

Se obtuvo aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana y se cumplieron las buenas prácticas clínicas y los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Se garantizó la confidencialidad de los datos de los participantes de acuerdo con la ley de protección de datos personales en Colombia y las regulaciones nacionales sobre investigación en salud establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Se aseguró la privacidad y anonimización de la información de los pacientes.

Resultados

Se identificaron 167 pacientes candidatos. Se excluyeron 4 pacientes: uno sin confirmación histológica, uno cuya información clínica básica estaba muy incompleta, uno con diagnóstico final de metástasis pulmonar de cáncer de cérvix y uno que tenía menos de 18 años al momento del diagnóstico. Los 163 pacientes restantes fueron analizados.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se describen en la Tabla 1. Hubo predominio del sexo femenino con 59,5%. El 50,3% de los sujetos tenían antecedente de consumo de tabaco. Entre las mujeres hubo menor prevalencia de historia de consumo de tabaco en comparación con los hombres (35,1% vs 72,7%, $p < 0,001$). (Tabla S1) No hubo diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de consumo de tabaco medida por índice paquete-año (IPA) entre las mujeres y los hombres que habían fumado. (Tabla S2 y Figura S1). El 38,7% de los pacientes no tenía ninguna exposición de riesgo (tabaco, humo de leña, sílice o asbesto).

Tabla 1.

Características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer primario de pulmón.

	N = 163
Edad, años	67,0 ± 11,8
Sexo, femenino	97 (59,5)
IMC, kg/m ²	24,7 ± 4,2
Antecedentes exposicionales	
Ningún antecedente	63 (38,7)
Historia de consumo de tabaco	82 (50,3)
IPA entre quienes habían fumado ^a	20,0 (10,0 – 32,5)
Exposición a humo de biomasa	28 (17,2)
Exposición a sílice	4 (2,5)
Exposición a asbesto	1 (0,6)
Antecedentes oncológicos	
Antecedente personal de cáncer	37 (22,7)
Tipo de cáncer	37 (100)
Mama	9 (24,3)
Piel no melanoma	7 (18,9)
Próstata	6 (16,2)
Tiroides	6 (16,2)
Cérvix	5 (13,5)
Colon y recto	2 (5,4)
Vejiga	2 (5,4)
Pulmón	1 (2,7)
Linfoma no Hodgkin	1 (2,7)
Melanoma	1 (2,7)
GIST	1 (2,7)
Familiar en 1º grado con cáncer pulmonar	4 (2,5)
Comorbilidades cardiopulmonares	
Ninguna	95 (58,3)
Falla cardíaca	3 (1,8)
Enfermedad coronaria	19 (11,7)
EPOC	40 (24,5)
Enfisema	32 (19,6)
EPID	9 (5,5)
Alta probabilidad de hipertensión pulmonar	20 (12,3)

Valores como n (%), media ± DE o mediana (p25 – p75); IMC: índice de masa corporal. IPA: índice paquete-año. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa. GIST: tumor estromal gastrointestinal. ^a: en su cálculo se excluyeron 7 pacientes con datos faltantes.

El 18,5% de los pacientes tenía antecedente previo de cáncer; el 33,1% tenía al menos una comorbilidad pulmonar y el 20,2% tenía al menos una comorbilidad cardíaca. La condición funcional respiratoria de los pacientes a quienes se les realizaron pruebas se describe en la Tabla 2. El dato que se pudo obtener de la mayor cantidad de pacientes (94%) fue que el 27,5% usaba o se le había prescrito oxigenoterapia domiciliaria. El 36,4% de las espirometrías y el 39,8% de las DLCO realizadas mostraron algún grado de deterioro funcional.

Tabla 2.

Función pulmonar de los pacientes con cáncer primario de pulmón.

Uso de oxígeno domiciliario	N =153
Sí	42 (27,5)
Espirometría	N =107
Anormal	39 (36,4)
Tipo de anormalidad, obstructiva	28 (71,8)
VEF1 (% del predicho)	90,7 ± 21,8
VEF1 < 70 %	15 (14,3)
DLCO ajustada a la altura (DLCOaj)	N = 88
Disminuida	35 (39,8)
DLCOaj (% del predicho)	77,9 ± 23,7
DLCOaj < 60%	19 (21,8)
Gases arteriales al ambiente	N = 48
PaO2 (mmHg)	57,3 ± 6,5
PaO2 < 60 mmHg	30 (62,5)
PaCO2 (mmHg)	33,1 ± 3,7
PaCO2 ≥ 39 mmHg	3 (6,3)
Caminata de 6 minutos	N = 48
Distancia (m)	491 ± 96
Desaturación basal	9 (18,8)
Desaturación solo con el ejercicio	12 (25,0)

Valores como n (%) o media ± DE. Los porcentajes de las variables categóricas son respecto a los pacientes a quienes se les hizo el examen.

La clasificación histológica y los estadios tumorales se detallan en la Tabla 3. El tipo de cáncer más frecuente fue el CPCNP (144/163; 88,3%), seguido de los TNE (11/163; 6,7%) y los CNE (7/163; 4,3%). La Tabla 4 resume las características de cada tipo de cáncer pulmonar. Hubo 2 mujeres con tumor carcinoide típico multifocal, una de ellas con hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas.

Tabla 3.

Características oncológicas de los pacientes con cáncer primario pulmonar.

	N=163
Subtipo histológico	
Carcinoma pulmonar de célula no pequeña	144 (88,3)
Adenocarcinoma	110 (67,5)
Carcinoma escamocelular	29 (17,8)
Célula no pequeña NOS	4 (2,5)
Carcinoma adenoescamoso	1 (0,6)
Tumores neuroendocrinos	11 (6,7)
Tumor carcinoide típico	7 (4,3)
Tumor carcinoide típico multifocal	2 (1,2)
Tumor carcinoide atípico	2 (1,2)
Carcinomas neuroendocrinos	7 (4,3)
Carcinoma de célula pequeña	6 (3,7)
Carcinoma neuroendocrino de célula grande	1 (0,6)

Continuación Tabla 3.

	N=163
No establecido	1 (0,6)
Estadio al diagnóstico	
Temprano	53 (32,5)
0	2 (1,2)
IA1	9 (5,5)
IA2	7 (4,3)
IA3	7 (4,3)
IB	10 (6,1)
IIA	8 (4,9)
IIB	10 (6,1)
Localmente avanzado	38 (23,3)
IIIA	14 (8,6)
IIIB	15 (9,2)
IIIC	9 (5,5)
Metastásico	68 (41,7)
IVA	36 (22,1)
IVB	32 (19,6)
No establecido	4 (2,5) ^a

Valores como n (%); ^a. Incluye 2 pacientes con tumor carcinoide multifocal en quienes se consideró que el estadiaje convencional no era un descriptor apropiado. La estadificación es de acuerdo con la 8° edición del TNM.

Tabla 4.

Características de los pacientes con cáncer pulmonar según el tipo de tumor.

	CNE N=7	CPCNP N=144	TNE N=11
Demografía			
Edad (años)	69,4 ± 12,8	67,6 ± 11,1	60,7 ± 16,5
Sexo masculino	5 (71,4)	59 (41,0)	2 (18,2)
Factores de riesgo			
Ninguno de exposición	1 (14,3)	54 (37,5)	7 (63,6)
Historia de consumo de tabaco	5 (71,4)	73 (50,7)	4 (36,4)
IPA entre quienes habían fumado	20 (17,5 - 35,0)	21,5 (10,0 - 38,8)	10 (2,0 - 10,0)
Exposición a humo de biomasa	2 (28,6)	25 (17,4)	1 (9,1)
Antecedentes oncológicos			
Antecedente personal de cáncer	1 (14,3)	34 (23,6)	2 (18,2)
Familiar en 1° grado con cáncer pulmonar	0 (0,0)	1 (0,7)	3 (27,3)
Comorbilidad			
Comorbilidad cardiopulmonar ^a	4 (57,1)	62 (43,1)	1 (9,1)

Continuación Tabla 4.

	CNE N=7	CPCNP N=144	TNE N=11
Estadio			
0 - I	-	30 (20,8)	5 (45,4)
II	-	15 (10,4)	3 (27,3)
III	2 (28,6)	36 (25,0)	0 (0,0)
IV	5 (71,4)	62 (43,1)	1 (9,1)
Desconocido	-	1 (0,7)	^b 2 (18,2)
Función pulmonar			
Uso de oxígeno domiciliario	N=7	N=134	N=11
Sí	5 (71,4)	36 (26,9)	1 (9,1)
Espirometría	N=4	N=95	N=7
Anormal	2 (50)	32 (33,7)	4 (57,1)
Tipo de anormalidad – Razón			
obstructiva : no obstructiva	2:00	3,6:1	1:03
DLCO	N=3	N=78	N=6
Disminuida	2 (66,6)	31 (39,7)	1 (16,7)

Valores como n (%), media $\pm$ DE o mediana (p25-p75); CPCNP: Carcinoma Pulmonar de Célula No Pequeña. CNE: carcinomas neuroendocrinos. TNE: tumores neuroendocrinos. ^a. Comorbilidad cardiopulmonar: diagnóstico de enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), enfisema, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), enfermedad coronaria significativa, falla cardíaca o alta probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar. ^b. 2 pacientes con tumor carcinoide multifocal en quienes se consideró que la estadificación TNM convencional no era un descriptor apropiado.

En la Tabla 5 se describe el perfilamiento molecular de los CPCNP. 81 pacientes fueron estudiados para mutaciones de EGFR, 58 de ellos para EGFR y ALK, y 37 de estos últimos para EGFR, ALK y otros genes. Se identificó al menos una mutación accionable en el 51,9% (42/81) de estos pacientes. Hubo un caso con dos mutaciones accionables: EGFR Ex19del y ALK. La presencia de mutaciones accionables se asoció con histología de adenocarcinoma (OR 6,9; p=0,011) y sexo femenino (OR 5,8; p=0,001). (Tabla S3) Hubo una tendencia a menor prevalencia de consumo de tabaco en el grupo de pacientes con mutaciones accionables, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (OR 2,33; p=0,06). (Tabla S3) Al comparar altos y bajos expresores de PD-L1, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en variables clínicas o patológicas. (Tabla S4)

Tabla 5.

Perfilamiento molecular de los CPCNP.

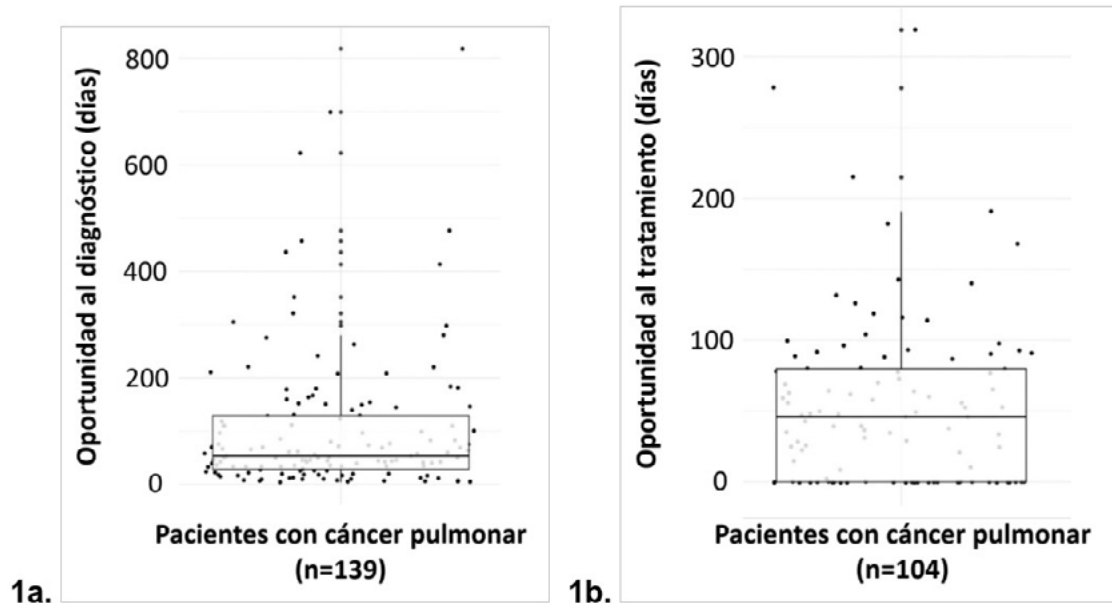
Marcador o gen	Resultado	N=144
EGFR ^a	Evaluated	81 (56,3)
	Mutados	34 (42,0)
	Tipo de mutación	
	Ex19del	18 (52,9)
	Ex21L858R	7 (20,6)
	Ex20ins	5 (14,7)
	Ex18delE709_T710insD	1 (2,9)
	Ex19ins	1 (2,9)
ALK ^b	Mut. puntual codón 861	1 (2,9)
	Desconocida	1 (2,9)
ROS1 ^b	Evaluated	58 (40,3)
	Mutados	4 (6,9)
KRAS ^b	Evaluated	37 (25,7)
	Mutados	1 (2,7)
BRAF V600 ^b	Evaluated	27 (18,8)
	Mutados	4 (14,8)
RET ^b	Evaluated	23 (16,0)
	Mutados	2 (8,7)
MET ^b	Evaluated	26 (18,1)
	Mutados	1 (3,9)
HER-2 ^b	Evaluated	26 (18,1)
	Mutados	0 (0)
NTRK ^b	Evaluated	28 (19,4)
	Mutados	0 (0)
PD-L1	Evaluated	58 (40,3)
	Nivel de expresión	
	TPS <1%	39 (67,2)
	TPS 1-49%	7 (12,1)
	TPS ≥ 50%	12 (20,7)

Valores como n (%); TPS: Tumor Proportion Score. ^a. Para EGFR, 60 (74,1%) pacientes tenían evaluación en tejido tumoral, 14 (17,3%) sólo tenían evaluación en sangre periférica y en 7 (8,6%) no hubo claridad del tipo de muestra evaluada. ^b. En la evaluación de genes diferentes a EGFR, 5 pacientes tenían NGS en sangre periférica y el resto corresponden a estudios en tejido tumoral.

El tiempo al diagnóstico se pudo calcular en 85,3% de los casos y fue ≤ 30 días en 25,9% de ellos. El tiempo al tratamiento se pudo calcular en 63,8% de los casos y fue ≤ 30 días en 40,4% de ellos. Excluyendo los pacientes para quienes un mismo procedimiento quirúrgico fue diagnóstico y terapéutico (en quienes el tiempo al tratamiento fue de 0 días), el tiempo al tratamiento fue ≤ 30 días en 15,1%. El tiempo entre la sospecha clínica y el tratamiento fue ≤ 60 días en 17,7% de los casos en que se pudo calcular. (Figura 1)

Figura 1.

Oportunidad al diagnóstico y al tratamiento de los pacientes con cáncer primario de pulmón.



1a. Los puntos representan los días transcurridos entre la sospecha de cáncer pulmonar y su confirmación diagnóstica mediante histopatología. La línea gruesa representa la mediana (54 días) y la caja el rango intercuartílico (28 a 130 días). 1b. Los puntos representan los días transcurridos entre la confirmación diagnóstica y el inicio del primer tratamiento oncológico. La línea gruesa representa la mediana (46 días) y la caja el rango intercuartílico (0 a 80 días).

Discusión

La proporción de mujeres entre los pacientes con cáncer pulmonar encontrada en este estudio (59,5%) es mayor a lo reportado en los estudios previos en el país de entre 35,4% y 55,4%;⁵⁻¹⁰ y al 49,6% reportado por la Cuenta de Alto Costo para 2021.¹¹ Aunque previamente se consideraba una patología predominantemente de hombres, en Estados Unidos y otras partes del mundo se ha descrito un aumento en la proporción de mujeres en los últimos 20 años.¹² Igualmente, es llamativa la alta proporción de pacientes sin historia de consumo de tabaco (49,7%), mayor a lo reportado en la mayoría de los estudios previos en el país, que oscila entre 9,2% y 52,5%.⁵⁻¹⁰ Es superior al 12,5% reportado en Estados Unidos para el periodo 2011 – 2016 y al 45% reportado en China para el periodo 2014 – 2017.¹³⁻¹⁵

Preocupa que al menos 73% de los pacientes de este estudio no habrían sido elegibles para un programa de tamizaje porque nunca fumaron o tenían un IPA < 20.¹⁶ Es necesario identificar factores de riesgo diferentes al consumo de tabaco y posteriormente evaluar su rendimiento como criterio de inclusión en programas de tamizaje. En este estudio, tras indagar por exposición a sílice, asbesto o humo de biomasa, persistió un 38,7% de pacientes en quienes no se encontró ninguna exposición de riesgo. Los resultados finales del estudio TALENT en curso en Taiwan, que tamiza población con factores de riesgo distintos al IPA > 20, podrían ser de interés para nuestro país; sin embargo, el principal factor de riesgo evaluado en el TALENT es la historia familiar de cáncer pulmonar y en nuestro estudio este factor de riesgo fue raro (2,5%).¹⁷ El compromiso de la función pulmonar fue frecuente, aunque los datos faltantes no permiten estimar con confianza la proporción.

Las neoplasias neuroendocrinas representaron el 11% del total de cánceres primarios pulmonares. Se ha descrito previamente que los pacientes con CNE en su mayoría son hombres, tienen historia de consumo de tabaco, se diagnostican en estadios avanzados y tienen alta prevalencia de comorbilidad cardiopulmonar.¹⁸ Por otro lado, se ha descrito que los pacientes con TNE ma-

yoritariamente son mujeres, no tienen historia de consumo de tabaco y se diagnostican en estadios tempranos.^{19,20} Los hallazgos de este estudio son consistentes con dichas características, aunque la pequeña cantidad de pacientes no permite hacer comparaciones formales.

Entre los pacientes con CPCNP, el estadio más frecuente al diagnóstico fue el IV con 43,1%, cifra inferior al 78,8% que reportó el Instituto Nacional de Cancerología entre 2013 y 2018;¹⁰ y al 74,1% reportado por la Cuenta de Alto Costo para Colombia en 2021.¹¹ Por otro lado, 20,8% fueron estadio I. Tanto nuestras cifras como las de otros centros resaltan la importancia de continuar implementando estrategias que promuevan el diagnóstico en estadios tempranos.

La baja proporción de pacientes con CPCNP que contaban con perfilamiento molecular básico (56,3%) se debió a una combinación de barreras en el acceso, agotamiento del tejido de biopsias y a que, antes de septiembre 2020, cuando se publicó el estudio ADAURA, no había una indicación fuerte de realizar perfilamiento molecular en tumores resecables, pues no cambiaba la conducta terapéutica. La alta prevalencia de mutaciones de EGFR (42%) y mutaciones accionables (51,9%) encontrada puede deberse en parte a sesgo de selección ya que el subgrupo de pacientes testeados tenía proporciones de mujeres, histología de adenocarcinoma y personas sin historia de consumo de tabaco (65,5%, 85,1% y 56,8%, respectivamente) mayores al del grupo total de pacientes con CPCNP (59,0%, 76,4% y 49,3%, respectivamente); y estas 3 son variables que se asocian a la presencia de mutaciones accionables.²¹ El estudio más grande en el país evaluó 1.939 pacientes y encontró una menor prevalencia de mutaciones de EGFR de 24,7%, a pesar de que incluyó una proporción similar de mujeres (63,3%), mayores proporciones de personas que nunca habían fumado (75,2%) y con histología de adenocarcinoma (93,2%).²¹

Por consenso Delphi, se ha propuesto como indicador de calidad que el tiempo hasta el diagnóstico de cáncer pulmonar sea menor a 30 días.²² Las guías canadienses recomiendan que, en el caso de los tumores resecables, el tiempo entre la primera consulta con especialista y la cirugía sea menor a 8 semanas.²³ En Colombia, en 2021, la Cuenta de Alto Costo reportó para todo el país un tiempo hasta el diagnóstico de 27 días (13 - 47) y un tiempo hasta el tratamiento de 39 (19 - 68) días.¹¹ En nuestro estudio, ambos tiempos fueron mayores. Debido a que las definiciones para fecha de sospecha y fecha de diagnóstico que plantea la Cuenta de Alto Costo no son de registro clínico rutinario, se debió recurrir en muchos casos a las fechas subrogadas propuestas desde el protocolo. Vale la pena resaltar que la Cuenta de Alto Costo se alimenta de reportes obligatorios de clínicos que probablemente enfrenten las mismas dificultades a la hora de establecer las fechas requeridas a partir de sus registros, y es posible que dichas estimaciones sean también imprecisas. Además, que dos años del estudio coincidieron con la pandemia COVID-19 y el deterioro en las condiciones del sistema de salud pudo influir negativamente en la oportunidad de la atención.

Limitaciones y fortalezas

Se deben señalar varias limitaciones del presente estudio. Como cualquier estudio monocéntrico, puede estar sujeto a sesgos de selección debido a la naturaleza de la institución y la población que atiende. Los resultados podrían ser extrapolables a otras instituciones de la región que se especialicen en medicina respiratoria y neumología intervencionista, mas no a otros contextos. Los datos faltantes en varias categorías de variables limitan la precisión de las estimaciones realizadas; aun así, se consideró valioso reportarlas ya que hay poca información previa en Colombia. Nuevos estudios con recolección prospectiva de los datos podrían lograr una caracterización más exacta.

El tamaño reducido de la muestra limitó el poder del estudio para detectar asociaciones significativas o realizar análisis de subgrupos. Aun así, los resultados obtenidos son consistentes con lo reportado en la literatura internacional. Entre las fortalezas del estudio, se destaca el uso de datos clínicos detallados obtenidos de manera sistemática, lo cual minimiza la posibilidad de sesgos de información y favorece a la confiabilidad de los hallazgos presentados.

Conclusiones

En nuestro centro, se documentó una mayor proporción de pacientes con cáncer primario pulmonar sin historia de consumo de tabaco comparado con el histórico reportado en Colombia. La proporción de pacientes con CPCNP con mutaciones accionables también fue mayor. A pesar de que los tiempos de abordaje superaron lo recomendado internacionalmente, la proporción de estadios tempranos fue mayor a lo reportado previamente en el país. Consideramos que se requiere aún fortalecer estrategias para un diagnóstico estructurado y oportuno del cáncer de pulmón que incluya acceso rutinario a perfilamiento molecular en Colombia.

Agradecimientos: a la Universidad de la Sabana por su apoyo en el desarrollo del estudio MEDEESP-5-2025.

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

Conflictos de interés: LCSC: AstraZeneca le patrocinó en 2022 traslados aéreos y hospedaje en hotel para asistir al congreso de neumología de ALAT en Lima, Perú. HAV: participó como asesor y speaker de AstraZeneca, BMS, MSD, Merck Serono. LCV: recibió financiación como speaker, consultora y asesora de AstraZeneca, Merck Sharp & Dome, 2024 - 2025. Los otros autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Declaración de cumplimiento ético: se obtuvo aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana y se cumplieron las buenas prácticas clínicas y los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Contribuciones de los autores: HV participó en el análisis de los datos, la discusión y la revisión del documento final. Todos los demás autores participaron en todas las fases del estudio. Todos los autores aprobaron el documento final.

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

Referencias:

1. Globocan: International Agency for Research on Cancer. Colombia fact sheet 2020 [Internet]. [Consultado 18 feb 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheet.pdf>
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo [CAC]. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con cáncer de pulmón en Colombia, Bogotá D.C.; 2018. [Internet]. [Consultado 9 ago 2025]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/consenso-basado-en-la-evidencia-indicadores-de-gestion-del-riesgo-en-pacientes-con-cancer-de-pulmon-en-colombia/>
3. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17(3):362–87. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
4. Bazhenova L, Ismaila N, Abu Rous F, Alluri K, Freeman-Daily J, Halmos B et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.2. *J Clin Oncol* 2024;42(36):e72–86. <https://doi.org/10.1200/jco-24-02133>
5. Martínez C, Morón F, Meléndez P. Síntomas respiratorios en pacientes con cáncer pulmonar: una comparación del tiempo de consulta entre fumadores y no fumadores. *Rev Colomb Neumol* 2003;15(3):105–9. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v15.n3.2003.1245>
6. Alvarado-Sarzosa F, Martínez-Jaramillo SI, García-Herreros-Hellal LG, Beltrán-Jimenez RJ, Zuluaga-Restrepo JD, Parra-Medina R et al. Desenlaces clínicos de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña temprano manejados quirúrgicamente en Bogotá. *Rev Colomb Cancerol* 2023;27(2):240–50. <https://doi.org/10.35509/01239015.904>
7. Otero JM, Cardona AF, Revéiz L, Campo F, Carranza H, Vargas CA et al. Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico y registro de las primeras mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico documentado en Colombia Estudio del ONCOLGroup. *Acta Médica Colombiana* 2009;34(2):55–65.
8. Lema M, Preciado B, Lema C, Rodríguez D, Pineda M, Egurrola J et al. Survival Outcomes in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in a Cancer Center in Medellín - Colombia. *CES Medicina* 2023;37(1):44–57. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.7186>
9. Martin C, Cuello M, Barajas O, Recondo G, Aruachan S, Perroud H et al. Real-world evaluation of molecular testing and treatment patterns for EGFR mutations in non-small cell lung cancer in Latin America. *Mol Clin Oncol* 2022;16(6):1–10. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2439>
10. Alarcón ML, Brugés R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. *Rev Col Cancerol* 2021;25(2):103–9. <https://doi.org/10.35509/01239015.706>
11. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2022. Bogotá, D.C.; 2023.
12. Fu Y, Liu J, Chen Y, Liu Z, Xia H, Xu H. Gender disparities in lung cancer incidence in the United States during 2001–2019. *Sci Rep* 2023;13(12581):1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39440-8>
13. Huang C, Qu X, Du J. Proportion of lung adenocarcinoma in female never-smokers has increased dramatically over the past 28 years. *J Thorac Dis* 2019;11:2685–8. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.08>

14. Siegel DA, Fedewa SA, Henley SJ, Pollack LA, Jemal A. Proportion of Never Smokers Among Men and Women With Lung Cancer in 7 US States. *JAMA Oncol* 2021;7(2):302–4. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6362>
15. Shiels MS, Graubard BI, McNeel TS, Kahle L, Freedman ND. Trends in smoking-attributable and smoking-unrelated lung cancer death rates in the United States, 1991–2018. *JNCI* 2023;0(0):1–6. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad256>
16. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *The Lancet* 2023;401(10374):390–408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01694-4)
17. Chang GC, Chiu CH, Yu CJ, Chang YC, Chang YH, Hsu KH et al. Low-dose CT screening among never-smokers with or without a family history of lung cancer in Taiwan: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2024;12(2):141–52. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00338-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00338-7)
18. Franco F, Carcereny E, Guirado M, Ortega AL, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the thoracic tumor registry. *PLoS One* 2021;16(6):e0251761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251761>
19. Taboada Barrios LB, López Panqueva R del P, García-Herreros Hellal LG, Gonzalez Devia D. Experiencia diagnóstica de diez años del tumor neuroendocrino de pulmón en la Fundación Santafé de Bogotá 2001–2010. *Rev Col Neumol* 2001;24(2):84–91. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v24.n2.2012.189>
20. Papaxoinis G, Lamarca A, Quinn AM, Mansoor W, Nonaka D. Clinical and Pathologic Characteristics of Pulmonary Carcinoid Tumors in Central and Peripheral Locations. *Endocr Pathol* 2018;29:259–68. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9530-y>
21. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G et al. Updated frequency of EGFR and KRAS mutations in NonSmall-cell lung cancer in Latin America: The Latin-American consortium for the investigation of lung cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol* 2015;10(5):838–43. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000481>
22. Lynch C, Harrison S, Butler J, Baldwin DR, Dawkins P, van der Horst J et al. An International Consensus on Actions to Improve Lung Cancer Survival: A Modified Delphi Method Among Clinical Experts in the International Cancer Benchmarking Partnership. *Cancer Control* 2022;29. <https://doi.org/10.1177/10732748221119354>
23. Labbé C, Anderson M, Simard Msc S, Tremblay L, Laberge F, Vaillancourt R et al. Wait times for diagnosis and treatment of lung cancer: A single-centre experience. *Current Oncology* 2017;24(6):367–73. <https://doi.org/10.3747/co.24.3655>

Material suplementario:

Tabla S1.

Historia de consumo de tabaco en hombres y mujeres con cáncer primario pulmonar.

	Femenino	Masculino	Población total	Valor p
	N=97	N=66	N=163	
Nunca fumó	63 (64,9)	18 (27,3)	81 (49,7)	<0,001
Sí fumó	34 (35,1)	48 (72,7)	82 (50,3)	

Valores como n (%).

Tabla S2.

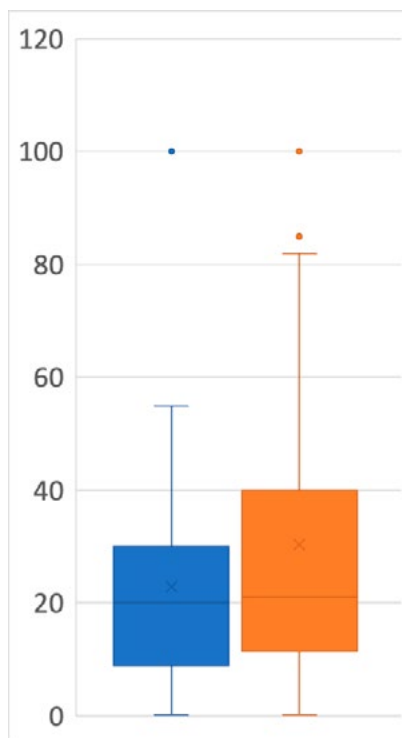
IPA de hombres y mujeres con cáncer primario pulmonar e historia de consumo de tabaco.

	Femenino N=31	Masculino N=45	Valor p
IPA entre quienes habían fumado			
mediana (p25-p75)	20,0 (9,0-30,0)	21,0 (11,5-40,0)	0,282
media $\pm$ DE	22,8 $\pm$ 20,7	30,3 $\pm$ 26,6	

Valores como mediana (p25-p75) o media $\pm$ DE; IPA: Índice paquete-año.

Figura S1.

IPA de hombres y mujeres con cáncer primario pulmonar e historia de consumo de tabaco.



IPA: Índice paquete-año. IPA de hombres y mujeres que tenían historia de consumo de tabaco (n=76). Azul: mujeres. Naranja: hombres. La caja representa el rango intercuartílico y la línea horizontal central la mediana. Los puntos representan datos extremos.

Tabla S3.

Características clínicas y patológicas de los pacientes con CPCNP con y sin mutaciones accionables.

Variable	Sin mutación accionable (Ninguna, HER-2 o KRAS) N=39	Con mutación accionable (EGFR, ALK, ROS1, MET, RET, BRAF, NTRK) N=42	Población total N=81	Valor p
Variables clínicas:				
Sexo, femenino	18 (46,2)	35 (83,3)	53 (65,4)	0,001
Edad, años	68,5 ± 9,4	64,2 ± 13,8	66,2 ± 12,0	0,109
Historia de tabaquismo	21 (53,8)	14 (33,3)	35 (43,2)	0,063
IPA entre fumadores				
mediana (p25-p75)	20,5 (11,5 – 42,5)	11,5 (1 – 25)	20 (7-30)	0,107
promedio ± DE	27,3 ± 21,2	18,6 ± 26,0	23,7 ± 23,3	
Exposición a biomasa	6 (15,4)	6 (14,3)	12 (14,8)	0,889
Antecedente de cáncer	9 (23,1)	9 (21,4)	18 (22,2)	0,858
Antecedente personal o familiar de cáncer pulmonar	1 (2,6)	1 (2,4)	2 (2,5)	0,958
Variables patológicas:				
Adenocarcinoma o adenoescamoso (vs otros)	29 (74,4)	40 (95,2)	69 (85,2)	0,011

Valores como n (%), promedio ± DE o mediana (p25-p75). CPCNP: Carcinoma Pulmonar de Célula No Pequeña.

Tabla S4.

Características clínicas y patológicas de los pacientes con CPCNP con y sin alta expresión de PD-L1.

Variable	PD-L1 TPS ≤ 50% N=46	PD-L1 TPS > 50% N=12	Población total N=58	Valor p
Variables clínicas:				
Sexo, femenino	28 (60,9)	5 (41,7)	33 (56,9)	0,232
Edad, años	66,5 ± 13,3	67,5 ± 8,4	66,7 ± 12,4	0,977
Historia de tabaquismo	25 (54,4)	7 (58,3)	32 (55,2)	0,805
IPA entre fumadores				
mediana (p25-p75)	18 (9 – 29)	37,5 (25 – 55)	20 (10 - 30)	0,107
promedio ± DE	22,2 ± 20,8	35,8 ± 22,2	24,9 ± 21,49	
Exposición a biomasa	7 (15,2)	2 (16,6)	(15,5)	0,902
Antecedente de cáncer	13 (28,3)	0 (0)	13 (22,4)	0,051
Antecedente personal o familiar de cáncer pulmonar	1 (2,2)	0 (0)	1 (1,7)	0,606
Variables patológicas:				
Adenocarcinoma o adenoescamoso (vs otros)	38 (82,6)	7 (58,3)	45 (77,6)	0,073

Valores como n (%), promedio ± DE o mediana (p25-p75). TPS: Tumor Proportion Score. CPCNP: Carcinoma Pulmonar de Célula No Pequeña.

Definiciones operativas de las variables del estudio:

- Historia de consumo de tabaco: consumo de al menos 100 cigarrillos en la vida.
- Índice paquete año (IPA): (cantidad promedio de cigarrillos consumidos por día) × (número de años de consumo) / 20.

- Exposición a humo de combustión de biomasa (leña, carbón): exposición en recinto cerrado o abierto de forma regular la mayoría de días de la semana por al menos 10 años.
- Exposición a sílice: laborar por al menos 5 años en actividades que se han descrito como relacionadas al desarrollo de silicosis como construcción, canteras o minas.
- Exposición a asbesto: haber laborado (sin importar la duración) en actividades con uso u exposición conocida a productos de asbesto como mecánica automotriz, plomería o demolición.
- Historia familiar de cáncer de pulmón: presencia de familiares en primer grado de consanguinidad con el diagnóstico de cáncer de pulmón.
- Enfermedad coronaria: historia de revascularización percutánea o quirúrgica, o reporte de cateterismo con obstrucción de > 50% de la coronaria izquierda o > 70% de otra arteria principal.
- Falla cardíaca: antecedente referido por el paciente y registrado así en la historia o evidencia ecocardiográfica de FEVI < 40%.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): espirometría con relación Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1, por su sigla en inglés) / Capacidad Vital Forzada (FVC, por su sigla en inglés) inferior al límite inferior de la normalidad (LIN) asociado a historia de exposición a cigarrillo con IPA > 10 o a humo de leña de acuerdo a lo definido previamente.
- Enfisema: Descripción en la historia clínica del hallazgo radiológico, bien sea como transcripción de la interpretación del radiólogo o como interpretación del neumólogo tratante.
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPID): diagnóstico registrado en la historia clínica por el neumólogo tratante posterior a evaluación de una imagen tomográfica.
- Hipertensión pulmonar: presencia de un ecocardiograma con PSAP > 40 mmHg o que reúne los siguientes criterios: velocidad máxima de regurgitación tricuspídea > 2,8 m/seg y al menos un signo indirecto de hipertensión pulmonar. En ausencia de regurgitación tricuspídea al menos 2 signos indirectos de hipertensión pulmonar, siendo uno de ellos dilatación o disfunción sistólica del ventrículo derecho.
- Oxigenoterapia domiciliaria: registro de que el paciente usa oxígeno en casa o de que este haya sido prescrito por su neumólogo tratante. No se especifica un mínimo de horas de uso al día.
- Tiempo al diagnóstico: tiempo transcurrido en días entre la fecha de sospecha y la fecha de diagnóstico.
- Fecha de sospecha: fecha de la consulta médica en que, con base en un cuadro clínico o más frecuentemente tras revisar un reporte imagenológico, se sospechó el diagnóstico de neoplasia maligna de pulmón. En caso de que no se conociese esa fecha, se usó la fecha de realización de la primera imagen diagnóstica de pulmón que se haya considerado sospechosa de neoplasia maligna de pulmón.
- Fecha de diagnóstico: fecha en que se firmó el reporte de histopatología que confirmó el diagnóstico. En caso de que no se conociese esa fecha, se usó la fecha de toma de la biopsia.
- Tiempo al tratamiento: días transcurridos entre la fecha de diagnóstico y la fecha de inicio de tratamiento.
- Fecha de inicio de tratamiento: fecha en que se inició el primer tratamiento para cáncer que podría ser: cirugía de resección pulmonar con intención terapéutica, pleurodesis paliativa, radioterapia en lesión principal, radioterapia cerebral, metastasectomía con intención terapéutica.
- Espirometría anormal: si los valores absolutos de FEV1, FVC o relación FEV1/FVC estaban por debajo del límite inferior de la normalidad predicho de acuerdo al sexo, la edad, la talla y la raza.
- Espirometría anormal obstructiva: espirometría con VEF1/CVF inferior al límite inferior de la normalidad predicho, independientemente de si el VEF1 y/o la CVF están normales o disminuidas.
- Espirometría anormal no obstructiva: espirometría con VEF1/CVF normal y VEF1 y/o CVF por debajo del límite inferior de la normalidad predicho.
- Difusión de Monóxido de Carbono Ajustada a la altura de Bogotá (DLCOaj, por su sigla en inglés) anormal: valor inferior al límite inferior de la normalidad predicho de acuerdo al sexo, la edad, la talla y la raza.

- Desaturación basal en caminata de 6 minutos: realización de la misma con oxígeno suplementario o una SpO2 inicial al ambiente < 88%.
- Desaturación con el ejercicio en caminata de 6 minutos: una SpO2 inicial $\geq$ 88% con SpO2 final < 85%, ambas al aire ambiente.
- Mutación accionable: las mutaciones de EGFR, ALK, ROS 1, BRAF, RET, MET y NTRK se consideraron accionables por contar con terapias dirigidas aprobadas y recomendadas por guías de práctica clínica internacionales para su uso en primera línea.
- Alta expresión de PD-L1: Puntaje de proporción tumoral (TPS, por su sigla en inglés) > 50%.

RECIBIDO:
27 mayo 2025
APROBADO:
29 octubre 2025

Pleuroscopía como método diagnóstico en pacientes con biopsia pleural cerrada previa sin resultados concluyentes

Pleuroscopy as a Diagnostic Method in Patients with Previous Closed Pleural Biopsy without Conclusive Results

Max Small Mauro¹⁻⁵ , Jorge Raúl Mendoza Fabian¹⁻⁶ 

1. Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú
2. Universidad De San Martín de Porres, Lima, Perú
3. Sociedad de Neumología Peruana (SNP)
4. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)
5. European Respiratory Society (ERS).
6. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

AUTOR CORRESPONSAL:

Jorge Raúl Mendoza Fabian. E-mail: mendozar_23@outlook.com

Resumen

Introducción: La pleuroscopía es una técnica mínimamente invasiva que permite explorar la cavidad pleural y tomar biopsias dirigidas de la pleura parietal, con gran rentabilidad para el derrame pleural (DP) exudativo inexplicado. Existe poca evidencia sobre su uso en nuestra región.

Materiales y métodos: Es un estudio retrospectivo, descriptivo, realizado entre el 1 de junio del 2024 y el 31 de enero del 2025. Se incluyeron pacientes adultos hospitalizados por efusión pleural cuyo estudio citoquímico, citológico y biopsia pleural cerrada con aguja Abrams no fueron concluyentes para el diagnóstico. Se analizaron los datos demográficos de los pacientes, tipo de sonda utilizada, tiempo de retiro del tubo, tiempo de alta del paciente post procedimiento, resultados de anatomía patológica y complicaciones.

Resultados: Se realizaron 15 pleuroscopías. Se estableció un diagnóstico histopatológico específico en el 86% (13/15) de los pacientes en estudio, 77,7% (7/9) de los pacientes con biopsia por fórceps y 100% (6/6) de los pacientes con biopsia por criosonda. Los diagnósticos histopatológicos fueron neoplásico maligno (8/15), inflamatorio/infeccioso (5/15), sin diagnóstico (2/15). Se registró 1 paciente con seroma de pared torácica y 1 paciente con insuficiencia respiratoria post procedimiento como complicaciones.

Conclusiones: La pleuroscopía nos ofrece la opción de tomar biopsias de pleura parietal bajo visión directa a través del trocar. Se pueden utilizar las pinzas de fórceps y criosondas. En el presente estudio, demostramos una alternativa diagnóstica rentable y segura en pacientes cuyo estudio de líquido y biopsia pleural cerrada previa no fueron concluyentes.

Palabras clave: pleuroscopía; efusión pleural; biopsia pleural.

Abstract

Introduction: Pleuroscopy is a minimally invasive technique that explores the pleural cavity and allows taking targeted biopsies of the parietal pleura. It is a highly cost-effective diagnostic method for unexplained exudative pleural effusion (PE). There is little evidence on its use in our region.

Material and Methods: This is a retrospective, descriptive study conducted between June 1, 2024, and January 31, 2025. Adult patients hospitalized for pleural effusion with negative cytochemical and cytological studies, and non diagnostic closed pleural biopsy with an Abrams needle were included. Analysis included patients' demographic data, type of tube used, time until tube removal, and post-procedure discharge, histopathological results, and complications.

Results: Fifteen pleuroscopies were performed. A specific histopathological diagnosis was established in 86% (13/15) of the patients in the study, 77.7% (7/9) of the patients with forceps biopsy, and 100% (6/6) of the patients with cryoprobe biopsy. The histopathological diagnoses were malignant neoplasia (8/15), inflammatory/infectious (5/15), and undiagnosed (2/15). One patient with chest wall seroma and one patient with post-procedural respiratory failure were recorded as complications.

Conclusions: Pleuroscopy allows taking parietal pleural biopsies under direct vision through a trocar, using forceps and cryoprobes. In this study, we demonstrated that it is a cost-effective and safe diagnostic alternative in patients whose previous fluid analysis and closed pleural biopsy were inconclusive.

Keywords: pleuroscopy; pleural effusion; pleural biopsy.

Introducción

La pleuroscopía, denominada también toracoscopía médica (TM), es una técnica mínimamente invasiva realizada con anestesia local, sin intubación o ventilación unipulmonar. Permite explorar la cavidad pleural y tomar biopsias dirigidas de la pleura parietal y está señalada como método diagnóstico de mayor rentabilidad para derrame pleural (DP) exudativo inexplicado.¹⁻⁴

La pleuroscopía puede ser realizada con toracoscopio rígido o pleuroscopio semirrígido,¹⁻³ sin diferencia significativa en rentabilidad diagnóstica.⁵⁻⁷ La biopsia de pleura parietal puede realizarse con pinzas fórceps o criosondas, y se ha descrito como una técnica segura y de elevada rentabilidad. Su uso en el estudio del DP maligno ha sido justificado debido a que proporciona muestras de gran tamaño no solo para estudios morfológicos, sino de inmunohistoquímica y moleculares.⁸⁻¹³

En nuestra región, optamos por las biopsias pleurales cerradas con una rentabilidad descrita de 86,5%,¹⁴ considerándose como estándar de oro a la biopsia pleural toracoscópica, ya sea mediante pleuroscopía o cirugía toracoscópica asistida por video donde se describe una sensibilidad diagnóstica mayor del 90% en un metaanálisis de gran escala.¹⁵ Sin embargo, existe poca evidencia local sobre el uso de la toracoscopía médica.

Nuestro enfoque se centró en aquellos pacientes cuyo estudio citológico de líquido y/o biopsia pleural cerrada no resultaron concluyentes para el diagnóstico.

Materiales y métodos

Este estudio se llevó a cabo en la Unidad de Neumología Intervencionista del Servicio de Neumología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, hospital de referencia para pacientes de alta complejidad, ubicado en la ciudad de Lima, Perú. Cuenta con la aprobación del comité de ética institucional.

Es un estudio retrospectivo de tipo descriptivo realizado entre el 1 de junio del 2024 y el 28 de febrero del 2025. Se incluyeron a todos los pacientes adultos (15) ingresados a hospitalización para estudio de derrame pleural exudativo sin diagnóstico mediante estudios citoquímico, citológico y biopsia pleural cerrada con aguja Abrams previa. Se obtuvo el consentimiento por escrito del paciente después de explicarle los procedimientos y sus posibles complicaciones en detalle.

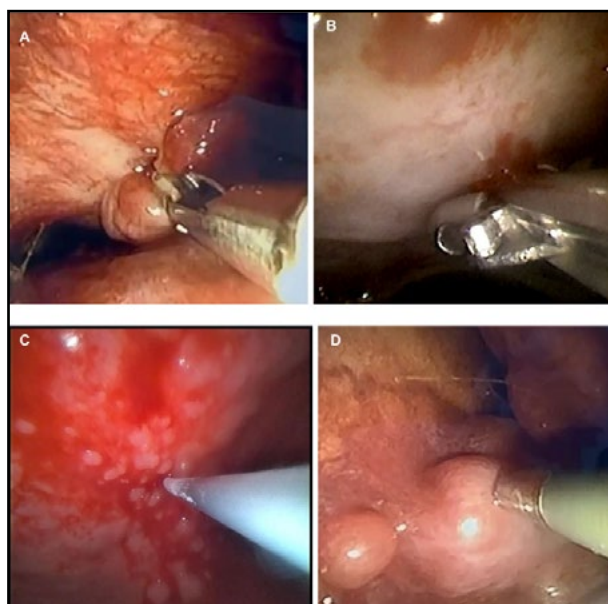
Las pleuroscopias se realizaron en la sala de procedimientos pulmonares del hospital. Se realizó una ecografía torácica previa al procedimiento para asegurar el abordaje apropiado de la cavidad pleural. Se utilizó sedación moderada (codeína 60 mg en 100 ml de suero fisiológico y midazolam endovenoso según necesidad) y lidocaína 2% de manera local.

Se utilizó un broncoscopio descartable estéril en cada procedimiento, el cual se ingresó a través de un trocar del diámetro interno de 10,5 mm. Después de ingresar al espacio pleural, se evacuó la mayor cantidad posible de líquido, se indujo a neumotórax y se realizó una inspección de la pleura parietal y visceral seguida de una biopsia de la pleura parietal sobre lugares sospechosos.

Los sitios elegidos para biopsia fueron lesiones exofíticas en la pleura parietal torácica o diafragmática, zonas con signos de inflamación local en pleura parietal, o regiones de apariencia anormal. Se tomaron tres o más muestras utilizando pinzas fórceps de 2,0 mm (Figuras 1, a y b), y el número de biopsias dependió del criterio del médico si la muestra era adecuada. Las criobiopsias se obtuvieron mediante sonda estéril de 1,7 mm (ERBOKRYO CA, ERBE, Alemania) colocando la punta de la sonda en el sitio sospechoso de la pleura parietal. (Figuras 1, c y d) La punta de la sonda se enfrió a -89°C con óxido nitroso y se adhirió a la pleura parietal con un tiempo de congelación de 7 segundos. El tejido congelado se extrajo tirando de la sonda y el broncoscopio al mismo tiempo a través del trocar. La muestra de biopsia se extrajo de la sonda con un extractor de muestras de plástico mientras se descongelaba y luego se fijó en solución de formol. El número total de muestras extraídas dependió del criterio del médico y la decisión de uso de la biopsia por fórceps o por criosonda se dio en función a la disponibilidad de insumos (criosonda) en el momento de la programación del procedimiento.

Figura 1.

Biopsia de pleural parietal por pleuroscopía.
(A, B) Con pinza fórceps (C, D) Con criosonda.



Posterior a la toma de muestras se revisaron los sitios de biopsia para confirmar la hemostasia. Se hizo un seguimiento de los pacientes para detectar posibles complicaciones posteriores al procedimiento y se enviaron muestras para su examen patológico. Las muestras se procesaron según el estándar de atención, se realizaron las tinciones y los marcadores moleculares apropiados cuando fue necesario.

Para el análisis de la información de los pacientes, se registraron en una ficha de recolección de datos los antecedentes médicos, estudios por imágenes, estudio de líquido pleural previo, resultados de anatomía patológica y si hubo o no complicaciones. Se realizó un estu-

dio descriptivo de los datos hallados. (Tablas 1 y 2) Se utilizó la prueba de chi cuadrado para comparar los resultados de anatomía patológica según pinza utilizada (fórceps o criosonda).

Tabla 1.

Antecedentes médicos, características tomográficas y estudio de líquido pleural previo de los pacientes del estudio (n = 15).

Edad, años	
Promedio de edad en años	70,66
Género masculino / femenino	
	9 / 6
Duración de síntomas, meses	4,13
Comorbilidades	
Hipertensión	6
Diabetes mellitus	3
Sitio de la efusión	
Derecho	9
Izquierdo	5
Bilateral	1
Medida de efusión	
Leve (<1/3 de hemitórax)	2
Moderado (entre 1/3 y 2/3 de hemitórax)	7
Severo (>2/3 de hemitórax)	6
Resultados de análisis celular y bioquímico de líquido pleural	
Exudado	15
Adenosina deaminasa (ADA) negativo (< 45)	15
Citológico negativo para células tumorales	15
Complicaciones	
Seroma de pared torácica	1
Insuficiencia respiratoria	1
Ninguna	13
Retiro de TDT, días	4,69
Hospitalización post procedimiento, días	4,69

Los datos se expresan como números absolutos, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 2.

Pleuroscopía según tipo de biopsia y diagnóstico obtenido.

TIPO DE BIOPSIA	Número de pacientes	DIAGNÓSTICO			
		Neoplasia	Inflamatorio o infeccioso	Sin diagnóstico	Pacientes con diagnóstico (%)
FÓRCEPS	9	3	4	2	7 (77,7%)
CRIOSONDA	6	5	1	0	6 (100%)
TOTAL	15	8	5	2	13 (86,6%)

Resultados

Se realizaron 15 pleuroscopias entre junio 2024 y febrero 2025 como parte del estudio de la efusión pleural. El promedio de edad fue de 70,66 años (DE 10,52) con predominio del sexo masculino (60%).

Las características de los pacientes y el estudio previo de líquido pleural se resumen en la Tabla 1. Las muestras fueron obtenidas con fórceps en 9 pacientes y con crio sonda en 6 pacientes. La mayoría de las muestras fueron representativas de la pleura parietal. El tiempo de alta del paciente post procedimiento fue de 6,21 días. El tiempo promedio de retiro del tubo de drenaje torácico fue de 4,69 días. Se registraron como complicaciones, seroma de pared torácica (1) e insuficiencia respiratoria (1). Se reporta un paciente fallecido por causas ajenas al procedimiento realizado. Datos resumidos en la Tabla 1.

Se estableció un diagnóstico histopatológico específico en el 86,6% (13/15) de los pacientes. Los diagnósticos histopatológicos se resumen en la Tabla 2.

Además, se compararon los grupos de biopsias con fórceps vs. las realizadas con crio sonda mediante test de chi cuadrado, y no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,21$).

Discusión

La toracoscopía data de 1912 cuando Hans Christian Jacobaeus publicó una descripción de la técnica utilizando un citoscopio que al insuflar aire a través de un trocar permite mejor visión para exploración de cavidades bajo anestesia local. Posteriormente amplió sus estudios sobre la pleuresía tuberculosa, empiemas, derrames reumáticos, paraneumónico y neumotórax idiopático.¹⁶

Esta descripción del procedimiento es la base a lo que hoy se define como toracoscopía médica o pleuroscopía,¹⁷ diferente a la toracoscopía quirúrgica o videotoracoscopía (VATS) cuyo uso y competencia corresponde a los cirujanos torácicos.¹⁸

La pleuroscopía puede ser utilizada para el diagnóstico de exudados pleurales de etiología desconocida, en especial en el cáncer pulmonar asociado a derrame pleural con estudio negativo y también como tratamiento realizando pleurodesis en derrames malignos recidivantes o benignos refractarios a tratamiento médico.⁴ En nuestra serie se incluyeron pacientes cuyo estudio de líquido pleural y biopsia con aguja de Abrams no fueron concluyentes, de los cuales se obtuvo diagnóstico por este método en el 86,7%, dando la oportunidad de tratamiento subsecuente.

La pleuroscopía nos ofrece la opción de tomar biopsias de pleura parietal bajo visión directa y para ello se puede utilizar un pleuroscopio o, si no se cuenta con ello, un broncoscopio que se introduce a través del trocar.³ En el presente estudio, se utilizaron broncoscopios descartables de un solo uso, dado que se ingresaba a una cavidad estéril.

Para la obtención de biopsias en la pleura parietal se pueden utilizar las pinzas de fórceps, con toma de 6 a 8 muestras que garanticen material suficiente,⁸ lo que resulta en mayor rentabilidad diagnóstica que la biopsia pleural cerrada.¹⁹

Respecto a las complicaciones, se considera a esta técnica como segura, con un estimado de 2 a 5% siendo el dolor, infección, neumotórax y hemotórax como las principales. La mortalidad descrita por el procedimiento es menor al 0,1%; el caso reportado como fallecido correspondió a un paciente que presentaba insuficiencia respiratoria previa a la pleuroscopía debido a infección pleural sobreagregada a cuadro de derrame pleural con citología maligna sin diagnóstico anatomopatológico, lo que no significa por ello una complicación directa del procedimiento sino atribuida a curso tórpido de enfermedad previa.²⁰

El advenimiento del uso de la crio tecnología en la broncoscopía²¹ abre un camino para su aplicación diagnóstica en la pleuroscopía ya que las muestras pleurales obtenidas bajo esta técnica logran ser de mayor tamaño, con menos artefactos y mejor conservación de la arquitectura tisular normal.²² En el presente estudio no encontramos diferencia estadística significativa entre el uso de pinza fórceps vs. crio sonda, sin embargo, ello lo atribuimos al pequeño tamaño de muestra y al sesgo de selección.

Conclusiones

En nuestra región, no existen reportes sobre el uso de la pleuroscopía en pacientes con efusión pleural en estudio. Documentamos nuestra experiencia como una alternativa diagnóstica rentable y segura en pacientes cuyo estudio de efusión pleural y biopsias cerradas no resultan concluyentes.

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.

Declaración de cumplimiento ético: el estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú. Se obtuvo el consentimiento por escrito de los pacientes.

Contribuciones de los autores: JMF: concepción, diseño, redacción del artículo. MSM: revisión crítica del artículo, aprobación de su versión final.

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

Referencias

1. Skalski JH, Astoul PJ, Maldonado F. Medical thoracoscopy. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35(6):732-743. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395796>
2. Murthy V, Bessich JL. Medical thoracoscopy and its evolving role in the diagnosis and treatment of pleural disease. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 10):S1011-S1021. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.37>
3. Asciak R, Bedawi EO, Bhatnagar R, Clive AO, Hassan M, Lloyd H et al. British Thoracic Society Clinical Statement on pleural procedures. *Thorax* 2023;78(Suppl 3):s43-s68. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219371>
4. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax* 2023;78(Suppl 3):s1-s42. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219784>
5. Rozman A, Camlek L, Marc-Malovrh M, Triller N, Kern I. Rigid versus semi-rigid thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease: a randomized pilot study. *Respirol Carlton Vic* 2013;18(4):704-710. <https://doi.org/10.1111/resp.12066>
6. Khan MAI, Ambalavanan S, Thomson D, Miles J, Munavvar M. A comparison of the diagnostic yield of rigid and semirigid thoroscopes. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2012;19(2):98-101. <https://doi.org/10.1097/LBR.0b013e31824ee45b>
7. Dhooria S, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R. A randomized trial comparing the diagnostic yield of rigid and semirigid thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *Respir Care* 2014;59(5):756-764. <https://doi.org/10.4187/respcare.02738>
8. Rial MB, Rodríguez IL, Roibás CM, Leiro-Fernández V, Nuñez-Delgado M, Salgado-Barreira A et al. Diagnostic Yield and Safety of Pleural Cryobiopsy during Medical Thoracoscopy to Diagnose Pleural Effusion. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bronconeumol Engl Ed* 2020;56(12):784-791. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.10.003>
9. Rozman A, Camlek L, Marc Malovrh M, Kern I, Schönfeld N. Feasibility and safety of parietal pleural cryobiopsy during semi-rigid thoracoscopy. *Clin Respir J* 2016;10(5):574-578. <https://doi.org/10.1111/crj.12256>
10. Tousheed SZ, Manjunath PH, Chandrasekar S, Murali Mohan BV, Kumar H, Hibare KR et al. Cryobiopsy of the Pleura: An Improved Diagnostic Tool. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2018;25(1):37-41. <https://doi.org/10.1097/lbr.0000000000000444>
11. Dhooria S, Bal A, Sehgal IS, Thurai-Prasad K, Muthu V, Aggarwal AN et al. Pleural Cryobiopsy versus Flexible Forceps Biopsy in Subjects with Undiagnosed Exudative Pleural Effusions Undergoing Semirigid Thoracoscopy: A Crossover Randomized Trial (COFFEE Trial). *Respir Int Rev Thorac Dis* 2019;98(2):133-141. <https://doi.org/10.1159/000497212>
12. Chen CH, Cheng WC, Wu BR, Chen CY, Chen WC, Liao WC et al. Feasibility and Safety of Pleuroscopic Cryobiopsy of the Pleura: A Prospective Study. *Can Respir J* 2018;2018:6746470. <https://doi.org/10.1155/2018/6746470>
13. Pathak V, Shepherd RW, Hussein E, Malhotra R. Safety and Feasibility of Pleural Cryobiopsy Compared to Forceps Biopsy During Semi-rigid Pleuroscopy. *Lung* 2017;195(3):371-375. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9998-0>
14. Saha K, Maji A, Bandyopadhyay A, Jash D. Diagnostic Yield of Closed Pleural Biopsy in Undiagnosed Exudative Pleural Effusions. *Maedica* 2021;16(1):34-40. <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.16.1.34>
15. Martinez-Zayas G, Molina S, Ost DE. Sensitivity and complications of thoracentesis and thoracoscopy: a meta-analysis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2022;31(166). <https://doi.org/10.1183/16000617.0053-2022>
16. Hatzinger M, Kwon ST, Langbein S, Kamp S, Häcker A, Alken P. Hans Christian Jacobaeus: Inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *J Endourol* 2006;20(11):848-850. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.848>
17. Lee PM, John F. Medical Thoracoscopy/Pleuroscopy: Manual and Atlas. Georg Thieme Verlag KG; 2011. <https://doi.org/10.1055/b-002-79383>
18. Rodríguez Panadero F. [Thoracoscopy today: indications and procedure]. *Arch Bronconeumol* 2004;40(6):49-54. <https://doi.org/10.1157/13077913>
19. Oyonarte M. Módulo pleuroscopía Toracoscopía. *Rev Chil Enfermedades Respir* 2008;24:35-39. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482008000100006>
20. Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. *Chest* 2010; 138(5):1242-6. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1259>
21. Montufar F, Moral LD, Labarca G, Folch E, Majid A, Fernandez-Bussy S. Utilidad de la crio-tecnología para uso diagnóstico y terapia en neumología intervencionista: crio-biopsia pulmonar transbronquial y crioterapia. *Rev Med Chile* 2018;146:1033-1040.
22. Puchalski J. Advances and Controversies in Thoracentesis and Medical Thoracoscopy. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40(3):410-416. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694034>

RECIBIDO:
11 abril 2025
APROBADO:
17 octubre 2025

Curva flujo-volumen espirométrica. ¿Es confiable su análisis visual para la detección de obstrucción en maniobras limítrofes para FEV1/FVC?

Spirometric Flow-Volume Curve. Is Visual Analysis Reliable for Detecting Obstruction in Borderline FEV1/FVC Maneuvers?

Gonzalo-Luis Santiago¹ , Enrique-Mauricio Barimboim^{1,2} 

1. Hospital Central de Mendoza, Servicio de Neumonología, Mendoza, Argentina.
2. Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo), Facultad de Ciencias Médicas, Mendoza, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Gonzalo Luis Santiago gonzaloluissantiago@gmail.com

Resumen

Introducción: Se postula que la concavidad de la curva flujo-volumen espirométrica podría representar la obstrucción al flujo de aire en forma temprana. La forma habitual de informarla es mediante el análisis visual.

Métodos: A través de una encuesta virtual, anónima, dirigida a neumonólogos especialistas y en formación, se evaluó la concordancia en la evaluación visual de la curva flujo-volumen, mediante el estadístico kappa de Fleiss. Esta incluyó imágenes de curvas (14 en total), en maniobras cercanas a su límite inferior normal. Las mismas debieron ser caracterizadas como "obstructivas" o "no obstructivas". Además, se solicitó detallar los años de experiencia y la cantidad de informes espirométricos semanales para segmentar en subgrupos.

Resultados: Se analizaron 124 encuestas. El valor de kappa global fue 0,293. El análisis kappa intra-sujeto evidenció un valor de 0,002. Según años de ejercicio, <5 años: 0,286; 5 a 10 años: 0,423; >10 años 0,239. Ajustado al volumen de informes espirométricos semanales, menos de 10: 0,381; de 10 a 30: 0,266; más de 30: 0,227. Todos los valores tuvieron relevancia estadística a excepción del análisis intra-sujeto. No hubo diferencias significativas en edad, FVC, FEV1, FEV1/FVC ni sus respectivos z-score en las maniobras catalogadas como "obstructivas" o "no obstructivas".

Conclusiones: Los valores de kappa hallados presentan una mínima concordancia entre los profesionales respecto a la evaluación visual de la curva FV, sin mostrar diferencias al discriminarlos por experiencia, por ende, no resultan precisos.

Palabras clave: espirometría; curvas de flujo-volumen espiratorio máximo; fenómenos fisiológicos respiratorios; enfermedades pulmonares obstructivas.

Abstract

Introduction: It is proposed that the concavity of the spirometric flow-volume curve could represent early airflow obstruction. The usual way to report it is through visual analysis.

Methods: Through an anonymous virtual survey directed at specialist and trainee pulmonologists, the concordance in the visual evaluation of the flow-volume curve was assessed using Fleiss' kappa statistic. The survey included only images of curves (14 in total) from maneuvers close to their lower normal limit. These curves were characterized as "obstructive" or "non-obstructive". Additionally, respondents were asked to specify their years of experience and the number of spirometric reports they processed weekly to create subgroups.

Results: A total of 124 surveys were analyzed. The global kappa value was 0.293. The intrasubject kappa analysis showed a value of 0.002. According to years of practice, the values were: <5 years: 0.286; 5 to 10 years: 0.423; >10 years: 0.239. Adjusted by the number of weekly spirometric reports, the results were: less than 10: 0.381; 10 to 30: 0.266; more than 30: 0.227. All values were statistically significant, except for the intra-subject analysis. There were no significant differences in age, FVC, FEV1, FEV1/FVC or their respective z-scores in the maneuvers categorized as "obstructive" or "non-obstructive".

Conclusions: The kappa values found show minimal concordance among professionals regarding the visual evaluation of the flow-volume curve, with no differences when classified by experience. Therefore, the results are not precise.

Key words: spirometry; maximal expiratory flow-volume curves; respiratory physiological phenomena; lung diseases, obstructive.

Introducción

La valoración de la curva flujo-volumen (FV) fue introducida por Robert Hyatt en 1958. Junto con Miller, describió los distintos factores que influyen en la morfología de dicho bucle, haciendo especial énfasis en las lesiones de la vía aérea central.¹ Hyatt discriminó los flujos espiratorios durante la maniobra de capacidad vital forzada en dos partes sucesivas, destacando la limitación independiente del esfuerzo en la mitad final del trazado, y atribuyó este comportamiento a las propiedades físicas de las vías respiratorias inferiores.²

En los años siguientes, se detallaron las bases fisiológicas de este fenómeno durante la espiración forzada, fundamentadas principalmente por la compresión dinámica de las vías respiratorias intratorácicas, determinada por la presión de retroceso elástico pulmonar y la resistencia de las vías respiratorias pequeñas.¹ Actualmente, estos conceptos se mantienen vigentes y, además, se reconoce que los mecanismos patológicos de gran parte de las enfermedades obstructivas se originan en la pequeña vía aérea. Estas estructuras conforman una gran área y contribuyen escasamente con las resistencias al flujo aéreo; como consecuencia, tienen poca repercusión en las variables espirométricas en forma inicial. No obstante, se ha descrito a la concavidad espiratoria en la curva FV como un reflejo temprano de este proceso y persiste la hipótesis de que dichos cambios morfológicos podrían preceder a las alteraciones numéricas tradicionales indicativas de obstrucción.³⁻⁵

Los documentos de consenso sobre espirometría incluyen de manera reiterada diversos ejemplos gráficos de bucles FV y sus interpretaciones, que abarcan distintos grados de patología obstructiva. Sin embargo, no se detalla un método objetivo estandarizado para dicha valoración, a pesar de las múltiples propuestas existentes.³⁻⁷ Hasta la fecha, no se ha estudiado la precisión del análisis visual de la curva flujo-volumen como herramienta para la detección temprana de obstrucción.

El objetivo de este estudio fue evaluar la concordancia entre distintos profesionales al analizar subjetivamente la curva FV de pacientes con una relación FEV₁/FVC próxima al límite inferior de la normalidad (LIN).

Material y Métodos

Estudio transversal y observacional, llevado a cabo a través de una encuesta virtual.

1. Obtención de las curvas

Se analizó retrospectivamente la base de datos espirométrica del Servicio de Neumonología del Hospital Central de Mendoza, Argentina. Se revisaron las espirometrías realizadas entre 17/10/2021 al 12/05/2022 abarcando 3.852 curvas espirométricas. Los datos se procesaron de forma anonimizada.

El equipo a través del cual se obtuvieron las pruebas es un espirómetro de turbina (Spirobank II®). Se utilizó el software Winspiro PRO versión 8.2.0.

En la selección de curvas se eligieron las maniobras pre-broncodilatadores, en pacientes mayores de 18 años con calidad grado A según estándares ATS/ERS 2019.⁸ Las curvas FV compatibles con obstrucción de vía aérea central fueron excluidas.

Una vez obtenida la base de datos, se ordenaron las unidades de análisis según la diferencia entre FEV1/FVC y el LIN de FEV1/FVC en cada una de ellas. Se eligieron las 12 maniobras con menor diferencia absoluta, positiva o negativa. En la Tabla 1 se presentan las principales variables de las curvas seleccionadas, junto con sus respectivos valores de z-score, calculados según las ecuaciones de referencia para población caucásica del Global Lung Initiative (GLI), utilizando la plataforma web recomendada por la European Respiratory Society.⁹

Tabla 1.

Espirometrías incluidas en la encuesta

CURVAS	SEXO	EDAD (años)	FVC (L)	z-score FVC	FEV1 (L)	z-score FEV1	FEV1/FVC	z-score FEV1/FVC
1*	F	30	3,25	-1,41	2,4	-2,29	73,8	-1,58
2*	F	57	2,21	-1,80	1,57	-2,32	71	-1,29
3	F	60	2,59	0,07	1,81	-0,79	69,9	-1,41
4	M	63	3,36	-0,92	2,16	-1,84	64,3	-1,76
5	F	63	1,71	-1,69	1,12	-2,52	65,5	-1,89
6	F	43	2,66	-1,55	1,96	-2,16	73,7	-1,28
7	F	69	1,63	-1,57	1,05	-2,38	64,4	-1,82
8*	F	57	2,21	-1,80	1,57	-2,32	71	-1,29
9	F	33	3,23	-0,61	2,43	-1,44	75,2	-1,37
10	F	53	2,06	-2,81	1,43	-3,25	69,4	-1,58
11	M	38	5,66	0,31	4,02	-0,70	71	-1,58
12	F	38	3,06	-1,19	2,27	-1,90	74,2	-1,34
13*	F	30	3,25	-1,41	2,4	-2,29	73,8	-1,58
14	F	64	1,68	-2,72	1,13	-3,13	67,3	-1,57

Los valores de z-score corresponden a GLI (Caucásico).

En negrita* figuran las curvas repetidas en la encuesta.

M: Masculino; F: Femenino

2. La encuesta

Se elaboró en forma virtual a través de la plataforma Google forms enviada a neumonólogos y residentes en neumonología, difundida a través de la Asociación Mendocina de Medicina Respiratoria "AMRM" y Asociación Argentina de Medicina Respiratoria "AAMR". (Anexo 1).

Las imágenes de las curvas F/V de los 12 estudios seleccionados en el apartado anterior fueron aleatorizadas para cada encuesta. Dos de las curvas fueron repetidas con la finalidad de valorar la confiabilidad intra-observador, lo que dio lugar a un total de 14 curvas. Se instó a eva-

luar visualmente estos gráficos de curva flujo-volumen en forma dicotómica, catalogando como “obstructivo” o “no obstructivo”, sin contar con otros datos de cada caso. Los resultados se procesaron en forma anonimizada, contando únicamente con el e-mail en cada respuesta, para evitar duplicados. Además, se solicitó detallar los años de ejercicio en especialidad y la cantidad de informes espirométricos semanales. El tiempo estimado para lograr completar la encuesta fue menor de 5 minutos.

3. Análisis de datos

Se utilizó el software libre Epidat versión 4.2 para el análisis estadístico. Se compararon las respuestas de los participantes según el análisis de concordancia kappa de Fleiss, IC 95% (jackknife) y valor p. Se realizó un análisis global y luego estratificado según las variables: años de ejercicio en especialidad, cantidad de informes espirométricos semanales y variabilidad intra-observador. Para la interpretación de los resultados de kappa, se utilizaron los criterios propuestos por McHugh M. L.¹⁰ (Anexo 2)

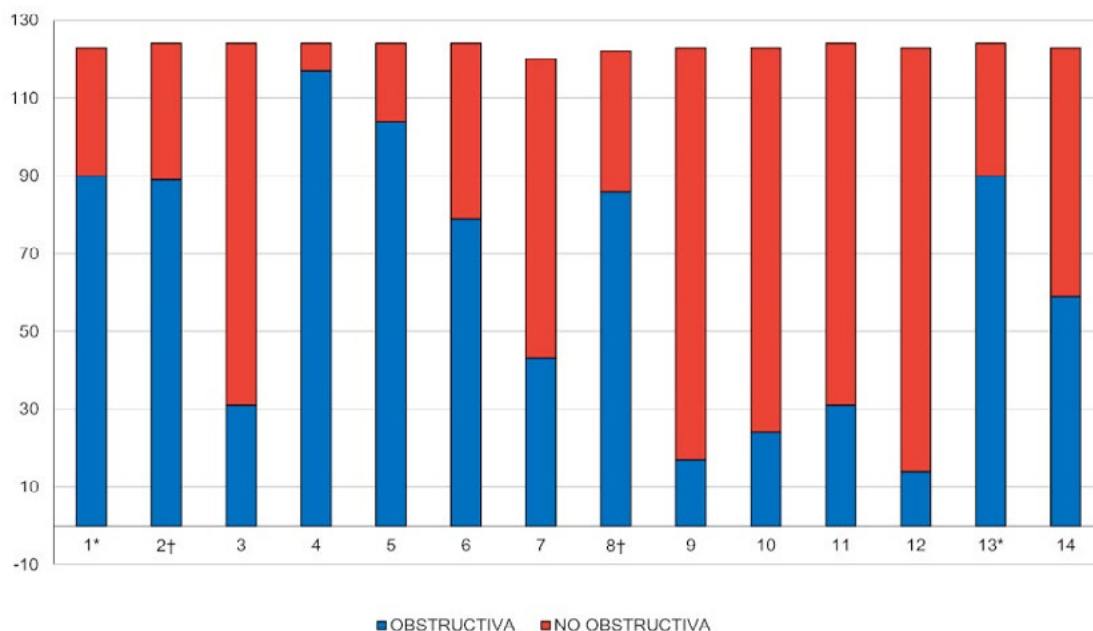
Se agruparon las pruebas que presentaron una coincidencia de respuesta superior al 70%, tanto para las maniobras clasificadas como obstructivas como para las no obstructivas. Las variables de ambos conjuntos se compararon mediante la prueba t de Student.

Resultados

Se recibieron un total de 125 respuestas; una de ellas no consignó dirección de correo electrónico y fue descartada por la imposibilidad de verificar si se trataba de una respuesta duplicada. En consecuencia, se analizaron 124 encuestas. Las respuestas correspondientes a la valoración de cada curva se detallan en la Figura 1.

Figura 1.

Respuestas totales discriminadas por cada curva.



*†: Indican los pares de maniobras duplicadas.

El valor de kappa global fue 0,293 (IC 95%: 0,15 – 0,43; p: <0,0001) consistente con una concordancia mínima. Los valores de kappa ajustados según los años de especialidad y la cantidad de espirometrías informadas semanalmente se presentan en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 2.

Años de ejercicio en especialidad.

Años de ejercicio en especialidad	N	Valor kappa	IC (95%)	P
<5 años	18	0,286	0,16-0,40	<0,0001
5 a 10 años	32	0,423	0,26-0,58	<0,0001
>10 años	74	0,239	0,09-0,38	<0,0001
TOTAL	124	0,293	0,15-0,43	<0,0001

Tabla 3.

Cantidad de informes espirométricos semanales.

Cantidad de informes espirométricos semanales	N	Valor kappa	IC (95%)	P
>30	29	0,227	0,08-0,37	<0,0001
10 a 30	57	0,266	0,13-0,40	<0,0001
<10	38	0,381	0,23-0,53	<0,0001
TOTAL	124	0,293	0,15-0,43	<0,0001

La concordancia individual se evaluó mediante pruebas repetidas, utilizando dos pares de imágenes duplicadas. De los participantes que contestaron estas imágenes idénticas, se analizó cada par en forma separada y se evidenció una coincidencia de respuesta del 75% y 83%. De las 124 respuestas, en tres casos (2%) faltó la contestación a alguna de las imágenes duplicadas; 78 participantes (63%) no variaron su respuesta en ninguno de los pares, mientras que 43 (35%) variaron la respuesta al menos en un par. El análisis kappa para estas pruebas repetidas arrojó un valor de 0,002 (IC 95% -0,10 a 0,08, valor p: 0,784). No obstante, cabe destacar que, por tratarse únicamente de dos repeticiones, estos resultados carecen de potencia estadística suficiente.

Las maniobras con una coincidencia de respuesta mayor al 70% fueron clasificadas en forma conjunta como: obstructivas (curvas 1, 2, 4, 5, 8 y 13) y no obstructivas (curvas 3, 9, 10, 11 y 12). El análisis comparativo entre ambos grupos, se expone en la Tabla 4. Ninguna de las variables analizadas presentó una diferencia relevante entre los grupos.

Tabla 4

Análisis comparativo.

GRUPO	OBSTRUCTIVAS	NO OBSTRUCTIVAS	P
EDAD (media)	53,25	44,4	0,548
FVC (media)	2,63	3,32	0,397
Z-SCORE FVC (media)	-1,46	-0,85	0,085
FEV1 (media)	1,81	2,39	0,406
Z-SCORE FEV1 (media)	-2,24	-1,62	0,063
FEV1/FVC (media)	68,65	71,94	0,318
Z-SCORE FEV1/FVC (media)	-1,63	-1,46	0,169

Discusión

La pequeña vía aérea se ve afectada de forma temprana en múltiples enfermedades respiratorias. Esta región, conocida como la “zona silente” del pulmón, requiere un daño extenso para que los cambios puedan ser detectados mediante la espirometría. En algunas ocasiones, dicho daño puede ser documentado mediante otras pruebas diagnósticas. En pacientes con EPOC, el estudio COPDGene mostró que más del 42% de los pacientes clasificados como GOLD 0 presenta-

ban evidencias de enfisema o enfermedad de las vías respiratorias, demostradas mediante un análisis de tomografía computarizada cuantitativa, mucho antes de que se evidencien alteraciones espirométricas.¹¹ Por su parte, la disfunción de las pequeñas vías aéreas está presente en más del 90% de los pacientes asmáticos, según el estudio ATLANTIS.¹²

Existe un anhelado interés en desarrollar nuevas herramientas que mejoren la sensibilidad de la espirometría en la detección temprana de la patología obstructiva. En este sentido, se han descrito múltiples propuestas de análisis de la curva, así como de los flujos medios, con resultados variables. El reciente trabajo de Alotaibi et al. menciona el reiterado uso de la concavidad de la curva FV para valorar el compromiso temprano en la patología obstructiva, aunque sin una base de evidencia robusta.⁵ Asimismo, en la última norma técnica intersocietaria de ERS/ATS, Stanojevic et al. también hacen referencia a esta posible relación en la morfología de la curva y la disfunción de las pequeñas vías aéreas.³

El diseño del presente estudio compara el análisis visual de la curva FV y evalúa la coincidencia de un observador respecto de sí mismo o de otros observadores, mediante el índice kappa, con el objetivo de eliminar el efecto del azar. Se simuló una evaluación "a ciegas" de la curva FV, excluyendo los demás datos numéricos. Se seleccionaron maniobras limítrofes de la normalidad, con la intención de replicar las curvas que podrían indicar enfermedad obstructiva temprana. Es conocido que, en los pacientes con patología obstructiva de mayor gravedad, suelen presentarse manifestaciones morfológicas evidentes, con menor variabilidad entre observadores, aunque estas no aportan información adicional al análisis espirométrico habitual.¹³

Aunque no existe un punto de corte universalmente aceptado para considerar la concordancia como adecuada, se aplicaron los criterios propuestos por McHugh M. L.¹⁰ El valor de kappa global fue 0,293, lo que refleja una concordancia mínima. Tras ajustar por la experiencia del profesional y por el número de informes de espirometrías semanales, no se observó un aumento en la concordancia. En ninguna de las imágenes expuestas se alcanzó acuerdo pleno entre los profesionales encuestados. No obstante, en algunas de ellas se evidenció un grado de acuerdo marcado, aunque los factores que lo explican no fueron identificados.

Respecto a la concordancia individual, el escaso número de pruebas duplicadas no se tradujo en valores clínicamente significativos. La proporción de respuestas a cada imagen duplicada fue prácticamente equivalente, como se muestra en la Figura 1. No obstante, al analizar la concordancia de respuestas en cada sujeto, se observó que el 35% de los encuestados modificó su respuesta en al menos uno de los pares.

Como limitación de nuestro trabajo, reconocemos el hecho de haber cegado completamente los datos y no haber proporcionado la edad de los pacientes, la cual podría haber actuado como un factor limitante al evaluar una curva como obstructiva. Es conocido entre expertos que tanto la curvatura de la curva FV como el índice FEV1/FVC sufren modificaciones con la edad.

Conclusiones

Los valores de kappa hallados mostraron una mínima concordancia entre los profesionales respecto a la evaluación visual de la curva FV, sin mostrar diferencias significativas al discriminarlos por experiencia y, por ende, no resultan precisos. La concordancia individual de cada observador no alcanzó significancia estadística. Nuestros hallazgos desalientan esta evaluación subjetiva habitual, orientan a la necesidad de adoptar medidas objetivas para unificar la interpretación de la curvatura y fomentan a estudiar variables alternativas con el objetivo de detectar obstrucción al flujo aéreo en forma temprana.

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

Conflictos de interés: GLS declara que no tiene conflictos de intereses. EMB declara que es investigador en protocolos de los laboratorios AstraZeneca e Eagle; es speaker de los laboratorios AstraZeneca, GSK, Boehringer y Janssen.

Declaración de cumplimiento ético: El trabajo no fue evaluado por un comité de ética. La metodología fue discutida con referentes en el tema, se respetó la anonimidad y voluntariedad de la participación en la encuesta.

Contribuciones de los autores: GLS: conceptualización; curación de datos; análisis formal; investigación; metodología; administración del proyecto; validación; visualización; borrador original y redacción. EMB: metodología; administración del proyecto; supervisión y redacción.

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

Referencias:

1. Wu TD, McCormack MC, Mitzner W. The history of pulmonary function testing. Springer International Publishing, Basel, 2018; pp. 15–42. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94159-2_2
2. Hyatt RE, Schilder DP, Fry DL. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. J Applied Physiol 1958;13(3):331–336. <https://doi.org/10.1152/jappl.1958.13.3.331>
3. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Resp J 2022;60(1):2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
4. Hoesterey D, Das N, Janssens W, Cooper CB, Tashkin DP, Barjaktarevic I et al. Spirometric indices of early airflow impairment in individuals at risk of developing COPD: Spirometry beyond FEV1/FVC. Respir Med 2019;156:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.08.004>
5. Alotaibi NM, Eddy RL, Sin DD. Mild airways obstruction: spirometric diagnostic pitfalls and solutions. Curr Opin Pulm Med 2024;1;30(2):121-128. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001023>
6. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152(3):1107–1136. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>
7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. Eur Resp J 2005;26(2):319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
8. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic I, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Resp Critical Care Med 2019;200(8). <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
9. Global Lung Function Initiative 2021. GLI Calculator Version 2.0. [Internet]. [Consultado 3 mar 2025]. Disponible en: <http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>
10. McHugh M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochemia Medica 2012;22(3):276–282.
11. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. JAMA Intern Med 2015;175(9):1539–1549. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2735>
12. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2019;7:402–416. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30049-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30049-9)
13. Weiner DJ, Forno E, Sullivan L, Weiner GA, Kurland G. Subjective and Objective Assessments of Flow-Volume Curve Configuration in Children and Young Adults. Ann Am Thorac Soc 2016;13(7):1089–1095. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-774OC>

Anexo 1. Encuesta virtual:

Valoración subjetiva de la curva flujo-volumen

El siguiente formulario está dirigido a médicos neumonólogos o en sistema de formación de neumonología.

Se exponen imágenes de 14 curvas flujo - volumen espirométricas con valores FEV1/FVC próximos a su límite inferior de normalidad, debajo de cada imagen deberá marcar si le impresiona obstructiva o no obstructiva según su morfología. Los puntos corresponden a los valores teóricos. Los datos serán analizados en forma anónima, se solicita indicar mail para evitar respuestas duplicadas.

Indique su mail:

TIEMPO APROXIMADO DE EJERCICIO EN ESPECIALIDAD (INCLUYE FORMACIÓN):

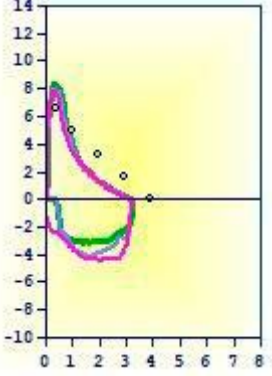
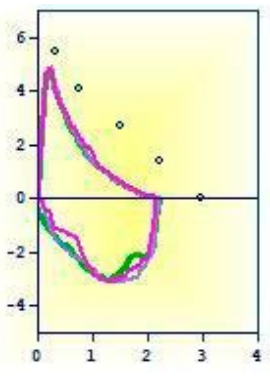
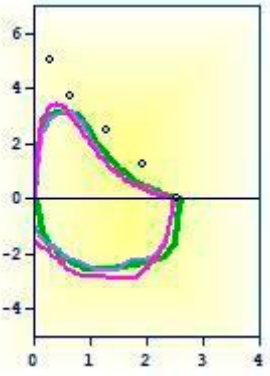
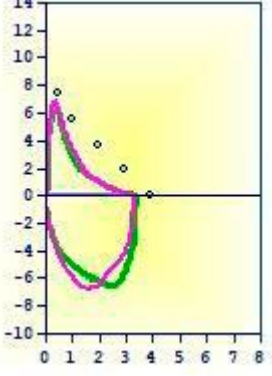
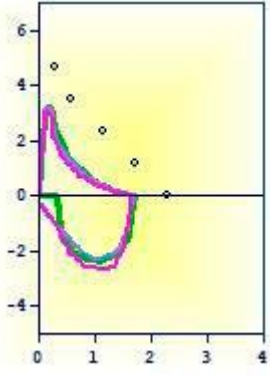
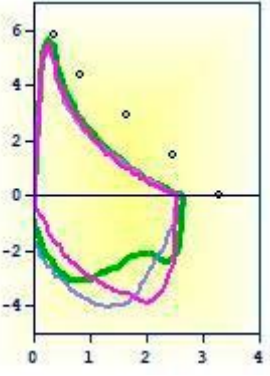
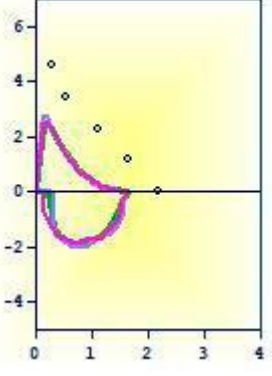
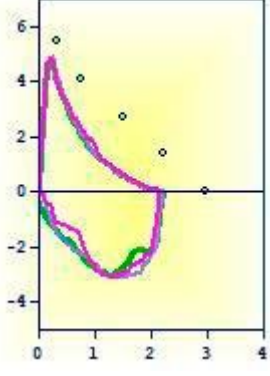
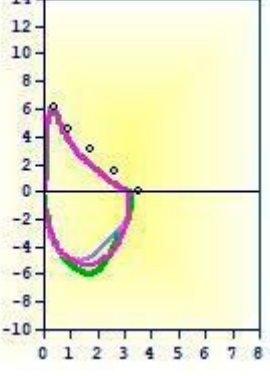
- ☐ <5 años
☐ 5 a 10 años
☐ >10 años

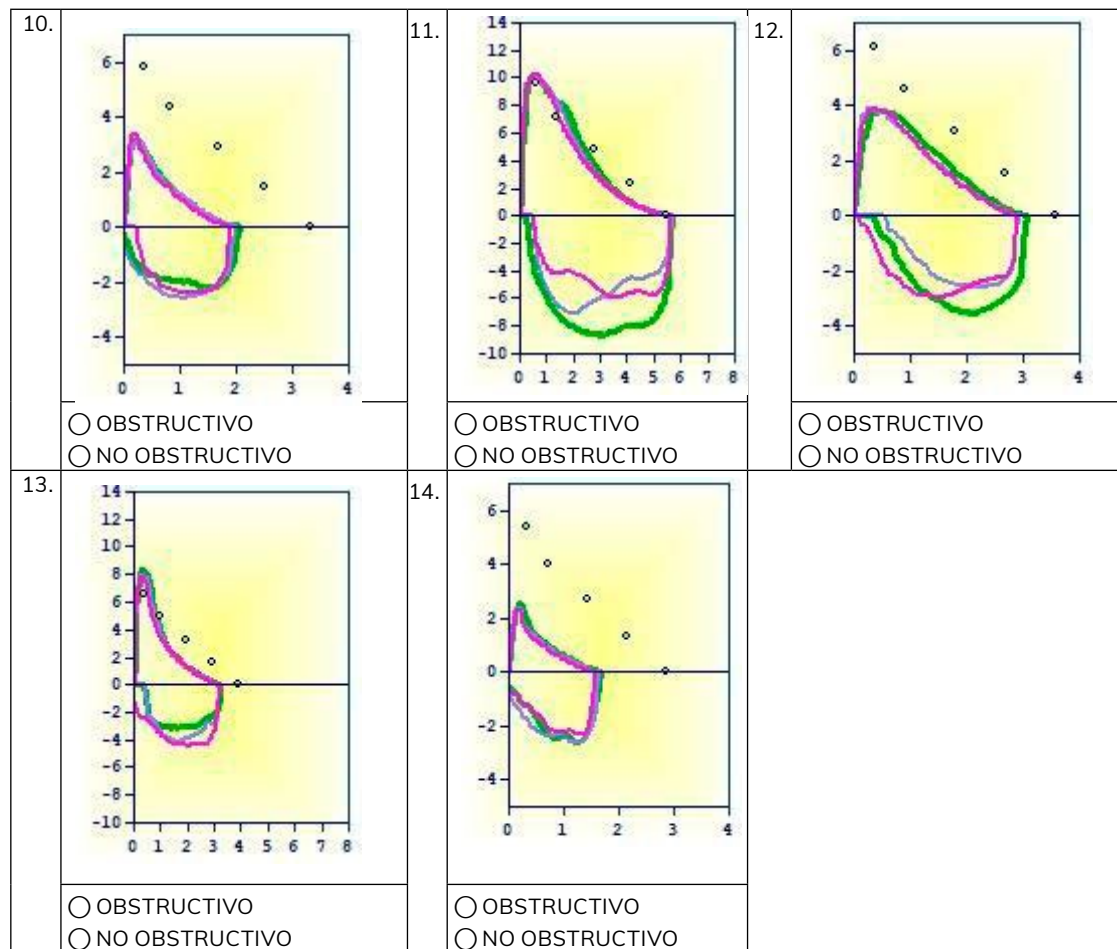
INDIQUE EL NÚMERO APROXIMADO DE ESPIROMETRÍAS INFORMADAS SEMANALMENTE

☐ Menos de 10

☐ 10 a 30

☐ Más de 30

1.		2.		3.	
☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO		☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO		☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO	
4.		5.		6.	
☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO		☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO		☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO	
7.		8.		9.	
☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO		☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO		☐ OBSTRUCTIVO ☐ NO OBSTRUCTIVO	



Anexo 2.

Interpretación del estadístico Kappa.

Valor Kappa	Nivel de acuerdo
0,00 - 0,20	Ninguno
0,21 - 0,39	Mínimo
0,40 - 0,59	Débil
0,60 - 0,79	Moderado
0,80 - 0,90	Fuerte
>0,90	Casi perfecto

RECIBIDO:
27 julio 2025
APROBADO:
5 septiembre 2025

Valores de referencia para la prueba de caminata de 6 minutos en población adulta sana del Ecuador

Reference Values for the Six-Minute Walk Test in a Healthy Adult Population in Ecuador

M. Belén Noboa-Sevilla¹ , Washington D. Arias-Calvache² ,
Santiago Cadena-Mosquera³ , Rodrigo Torres-Castro⁴ , Matías Otto-Yáñez⁵ 

¹ Hospital Metropolitano de Quito, Neumología, Quito, Ecuador.

² Hospital de Especialidades Policía Nacional, Quito, Ecuador.

³ Sociedad Ecuatoriana de Neumología, Quito, Ecuador.

⁴ Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Departamento de Kinesiología, Santiago, Chile.

⁵ Universidad Autónoma de Chile, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud, Funcionalidad y Actividad Física (GISFAF), Kinesiología, Santiago, Chile.

Autor correspondal:

María Belén Noboa-Sevilla. E-mail: ma.belen.ns@gmail.com.

Resumen

Introducción: La prueba de caminata de seis minutos (PC6M) es ampliamente utilizada para evaluar la capacidad funcional en distintos contextos clínicos. En Ecuador, no existen ecuaciones de referencia específicas para su población.

Objetivo: Establecer valores de referencia y una ecuación predictiva para la PC6M en adultos ecuatorianos sanos.

Métodos: Estudio observacional, transversal, en adultos de 20–60 años reclutados en tres ciudades (2.225–2.850 msnm). Se registraron variables antropométricas y fisiológicas antes y después de la PC6M. Se construyó una regresión lineal múltiple (método enter) para la distancia caminada (DC6M). La consistencia con ecuaciones externas se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI); el acuerdo se examinó con gráficos de Bland–Altman y el coeficiente de correlación de concordancia de Lin.

Resultados: Se analizaron 303 sujetos sanos. La mediana de la DC6M fue 649 m [597–692]. La ecuación final incluyó edad, estatura y sexo ($R^2 = 0,304$). El límite inferior de la normalidad se definió como valor predicho – 94,9 m. Las ecuaciones de Osses y Casanova mostraron baja consistencia y ausencia de acuerdo absoluto con los valores observados.

Conclusión: Este estudio proporciona valores de referencia y una ecuación predictiva específica para adultos ecuatorianos. Estos resultados pueden apoyar la valoración funcional en pacientes con enfermedades respiratorias.

Palabras clave: pruebas de ejercicio; capacidad física; valores de referencia; prueba de caminata de 6 minutos.

Abstract

Introduction: The six-minute walk test (6MWT) is a widely used assessment tool for evaluating functional capacity in various clinical settings. In Ecuador, however, no population-specific reference equations are currently available.

Objective: To establish reference values and a predictive equation for the 6MWT in healthy Ecuadorian adults.

Methods: Cross-sectional study of adults aged 20–60 years recruited in three cities at 2,225–2,850 m above sea level. Anthropometric and physiological variables were recorded before/after the 6MWT. A multiple linear regression model (enter method) was used to predict six-minute walk distance (6MWD). Consistency with external equations was assessed using ICC; agreement was examined with Bland–Altman plots and Lin's concordance correlation coefficient.

Results: We analyzed 303 healthy participants. Median 6MWD was 649 m [597–692]. The final equation included age, height, and sex ($R^2 = 0.304$). The lower limit of normality was defined as the predicted value – 94.9 m. The Osses and Casanova equations showed low consistency and a lack of absolute agreement with the observed values.

Conclusion: This study provides reference values and a population-specific predictive equation for healthy Ecuadorian adults. These findings may support the use of functional assessment in patients with respiratory diseases.

Keywords: exercise testing; physical capacity; reference values; six-minute walk test.

Introducción

La prueba de caminata de seis minutos (PC6M) es una prueba submáxima de ejercicio ampliamente utilizada que evalúa la respuesta integrada de los sistemas respiratorio, cardiovascular y musculoesquelético bajo condiciones que simulan actividades cotidianas.¹ Se considera una herramienta confiable y práctica para valorar el estado funcional, evaluar el impacto de intervenciones terapéuticas, y predecir morbilidad y mortalidad en diversas enfermedades crónicas.²⁻⁵

Diversos países han desarrollado ecuaciones de referencia basadas en poblaciones sanas para interpretar el rendimiento en la PC6M. Entre ellos se encuentran estudios realizados en Estados Unidos,⁶ Bélgica,⁷ Italia⁸ y China.⁹ En América Latina, se han establecido valores de referencia en países como Brasil,¹⁰ Chile¹¹ y Colombia,¹² así como en un estudio multicéntrico de siete países.¹³

Para la población ecuatoriana, no es común encontrar valores de referencia para este tipo de pruebas, sin embargo, en pruebas similares están disponibles valores de referencia como del sit-to-stand test.¹⁴ Para la PC6M, las ecuaciones de referencia utilizadas son de otras poblaciones que difieren en características antropométricas, genéticas y culturales. Diversos autores han destacado la importancia de variables como la edad, el sexo, la estatura y el peso como principales determinantes de la distancia recorrida.^{6,8,9,11}

Diversos estudios han establecido que la distancia caminada en la PC6M (DC6M), expresada en metros absolutos, es un potente predictor de desenlaces clínicos en enfermedades respiratorias crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, se ha señalado que el uso exclusivo de metros absolutos no considera las variaciones fisiológicas relacionadas con edad, sexo o estatura. En este sentido, la expresión de la distancia como porcentaje del valor predicho (DC6M%) mejora la precisión diagnóstica y pronóstica, lo que permite una estratificación más ajustada del riesgo, el monitoreo longitudinal del tratamiento y decisiones clínicas como la derivación para trasplante pulmonar.¹⁸ La evidencia reciente sugiere que incluso pequeñas ventajas en la capacidad predictiva del DC6M%, respecto a la distancia absoluta, pueden tener implicancias clínicas relevantes en enfermedades intersticiales.¹⁸ Por ello, disponer de ecuaciones de referencia específicas para la población local es fundamental ya que las fórmulas foráneas pueden no reflejar adecuadamente las características fisiológicas de grupos específicos.¹⁵ Esta necesidad ha sido subrayada también por revisiones sistemáticas de la ERS/ATS que destacan la importancia de contar con valores de referencia validados localmente para la correcta interpretación clínica de los resultados en la PC6M.¹

Ecuador comparte desafíos similares. A pesar del uso regional de la PC6M, actualmente no existe una ecuación de referencia validada para la población ecuatoriana. El uso de modelos predictivos derivados de otras poblaciones puede conllevar errores significativos en la estimación de la capacidad funcional, y comprometer la toma de decisiones clínicas. Dada la necesidad de contar con estándares específicos para cada población, el objetivo de este estudio fue establecer valores de referencia y ecuaciones predictivas para la PC6M en población adulta ecuatoriana sana, entre 20 y 60 años, con base en características antropométricas y demográficas.

Métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal en adultos ecuatorianos autorreportados sanos, con edades comprendidas entre los 20 y 60 años. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Central del Ecuador [30-01-2019]. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio. La investigación se llevó a cabo conforme a los principios establecidos en la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).¹⁹ Las mediciones se realizaron en instalaciones universitarias de tres ciudades ecuatorianas ubicadas entre 2.225 y 2.850 msnm (Quito, Riobamba e Ibarra).

Los participantes fueron reclutados mediante convocatorias públicas y actividades de extensión comunitaria. Los criterios de inclusión para este estudio consideraron a personas adultas entre 20 y 60 años, autorreportadas como saludables.²⁰ Fueron excluidos aquellos individuos con IMC ≥ 30 , antecedentes de patologías respiratorias, cardiovasculares, neuromusculares o musculoesqueléticas que pudieran alterar el desempeño en la PC6M, así como personas con discapacidad física que limitara la movilidad independiente. También se excluyeron participantes que utilizaran medicamentos o sustancias con potencial impacto en el rendimiento físico y mujeres embarazadas. El concepto de voluntario sano se estableció siguiendo los lineamientos del *Royal College of Physicians*, que define esta población como personas sin antecedentes médicos conocidos ni signos clínicos o fisiológicos de enfermedad.²⁰ Las evaluaciones clínicas y la supervisión de las pruebas fueron realizadas por dos médicos neumólogos con experiencia en fisiología del ejercicio. Estos confirmaron el estado de salud de los participantes mediante anamnesis dirigida, evaluación de signos vitales, exploración física general y revisión de saturación basal, verificando la ausencia de signos o síntomas compatibles con enfermedad respiratoria o cardiovascular, y descartando condiciones que pudieran limitar la capacidad funcional durante la prueba.

Procedimientos

Cada sujeto realizó un único intento de la PC6M en horario matutino, siguiendo el protocolo estandarizado de la *American Thoracic Society* (ATS).¹ La prueba se llevó a cabo en un pasillo interior, plano, de 30 metros de longitud, con estímulo verbal estandarizado cada minuto. Se registró la distancia total recorrida durante los seis minutos para su posterior análisis.

Las mediciones antropométricas se realizaron con los participantes en ropa ligera y sin calzado. Se registró el peso (kg) y la talla (cm), y se calculó el IMC. Además, se consignaron la edad y sexo al nacimiento de cada participante.

Las variables fisiológicas, incluyendo frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno estimada por pulsioximetría (SpO₂) inicial y final, disnea y fatiga de extremidades inferiores percibida (escala de Borg),²¹ fueron evaluadas antes y después de la prueba. Durante la PC6M, se realizó monitoreo continuo con oximetría de pulso (Nonin GO 2 Model 9570, Nonin medical, USA).

Todas las evaluaciones fueron realizadas por dos médicos neumólogos con experiencia en programas de rehabilitación cardiopulmonar y aplicación de la PC6M.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir las variables demográficas, antropométricas y fisiológicas. Las variables con distribución normal se presentan como media $\pm$ DE, mientras que aquellas con distribución no normal se presentan como mediana [p25-p75], dependiendo de los resultados de la prueba de Shapiro–Wilk. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Adicionalmente, se exploró la distribución de la edad de la muestra mediante histogramas estratificados por sexo, empleando intervalos de clase de 5 años. Esto permitió describir visualmente la composición etaria de la población estudiada y evaluar la representatividad en los distintos grupos de edad y sexo.

La variable principal del estudio fue la distancia caminada (DC6M). Se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple (método enter) para identificar los predictores significativos de la DC6M, incluyendo como variables candidatas la edad, el sexo, la estatura y el peso. El modelo de regresión fue evaluado mediante el coeficiente de determinación (R^2) y la desviación estándar residual (RSD). El límite inferior de la normalidad (LIN) para la DC6M se calculó con la fórmula: $LIN = \text{valor predicho} - 1,645 \times RSD$, según lo recomendado en estudios de referencia poblacional.²² Antes de interpretar el modelo, se verificaron los supuestos de la regresión lineal: normalidad y homocedasticidad de los residuos, independencia de errores (Durbin–Watson) y ausencia de colinealidad (tolerancia $> 0,1$; FIV < 10).

Para evaluar la validez externa del modelo, se compararon los valores predichos de la DC6M con aquellos derivados de ecuaciones de referencia previamente publicadas como Casanova et al.¹³ y Osses et al.,¹¹ mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI) modelo de dos vías, consistencia, medidas únicas, con efectos fijos (3,1), apropiado para evaluadores fijos y resultados continuos.²³ Se seleccionaron estas ecuaciones por su mayor similitud en rango etario y características poblacionales con la cohorte estudiada, evitando modelos cuyo rango original de validación no incluyera adultos jóvenes. El CCI se categorizó en diferentes niveles de confiabilidad: baja ($< 0,5$), moderada (entre 0,5 y 0,75), buena (entre 0,75 y 0,90) y excelente ($> 0,90$).²⁴ Además, se calcularon coeficientes de correlación de Pearson para estimar la asociación lineal entre los valores observados y los valores predichos. El acuerdo absoluto se evaluó mediante gráficos de Bland–Altman, reportando el sesgo (media de las diferencias) y los límites de acuerdo al 95% (media $\pm 1,96 \times DE$); adicionalmente, se cuantificó con el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCC) con intervalos de confianza del 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando los software GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, Boston, Massachusetts, USA) y JASP (Versión 0.18.3),²⁵ considerando un valor de $p < 0,05$ como umbral de significación estadística.

Cálculo del tamaño muestral

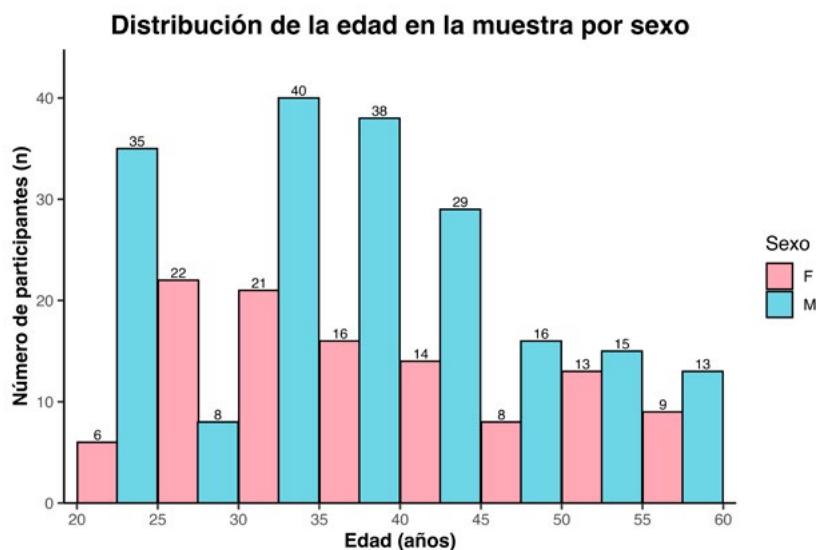
El tamaño muestral fue estimado mediante la fórmula para estudios transversales con proporciones, con el software libre de la Universidad de Granada, asumiendo un nivel de confianza del 90% ($Z = 1,645$), una proporción poblacional conservadora de 0,5 y un margen de error del 5% ($d = 0,05$). Por lo tanto, se estimó un mínimo de 271 participantes.

Resultados

Se incluyeron en el análisis un total de 303 adultos ecuatorianos sanos, compuestos por 194 hombres (64%) y 109 mujeres (36%). La mediana de edad fue de 36 años [30–44]. La distribución etaria mostró que la muestra incluyó participantes en todos los grupos quinquenales entre 20 y 60 años, con mayor frecuencia en el rango de 30 a 39 años, y predominio de hombres en la mayoría de los intervalos de edad. (Figura 1) La media del peso corporal fue de $69,6 \pm 9,8$ kg, la mediana de la estatura fue de 165 cm [160–169] y la media de IMC fue de $25,8 \pm 3,4$ kg/m². La mediana de la DC6M fue de 649 metros [597–692].

Figura 1.

Distribución de la edad en la muestra según sexo. Se presentan las frecuencias absolutas de participantes en intervalos de cinco años, diferenciados por sexo. La muestra incluyó adultos de 20 a 60 años.



La SpO_2 inicial fue de 93% [92–95], la frecuencia cardíaca inicial fue de 76 lpm [65–85], y los puntajes iniciales de disnea y fatiga fueron ambos 0 [0–0]. Al finalizar la prueba, la diferencia entre la SpO_2 final e inicial (ΔSpO_2) disminuyó levemente -2% [-4--1%], la frecuencia cardíaca aumentó a 123 lpm [114–135], y los puntajes de disnea y fatiga se incrementaron a 2 [1–4] y 3 [1–5], respectivamente. (Tabla 1)

Tabla 1.

Características basales y resultados de la prueba de caminata de seis minutos (PC6M) según sexo.

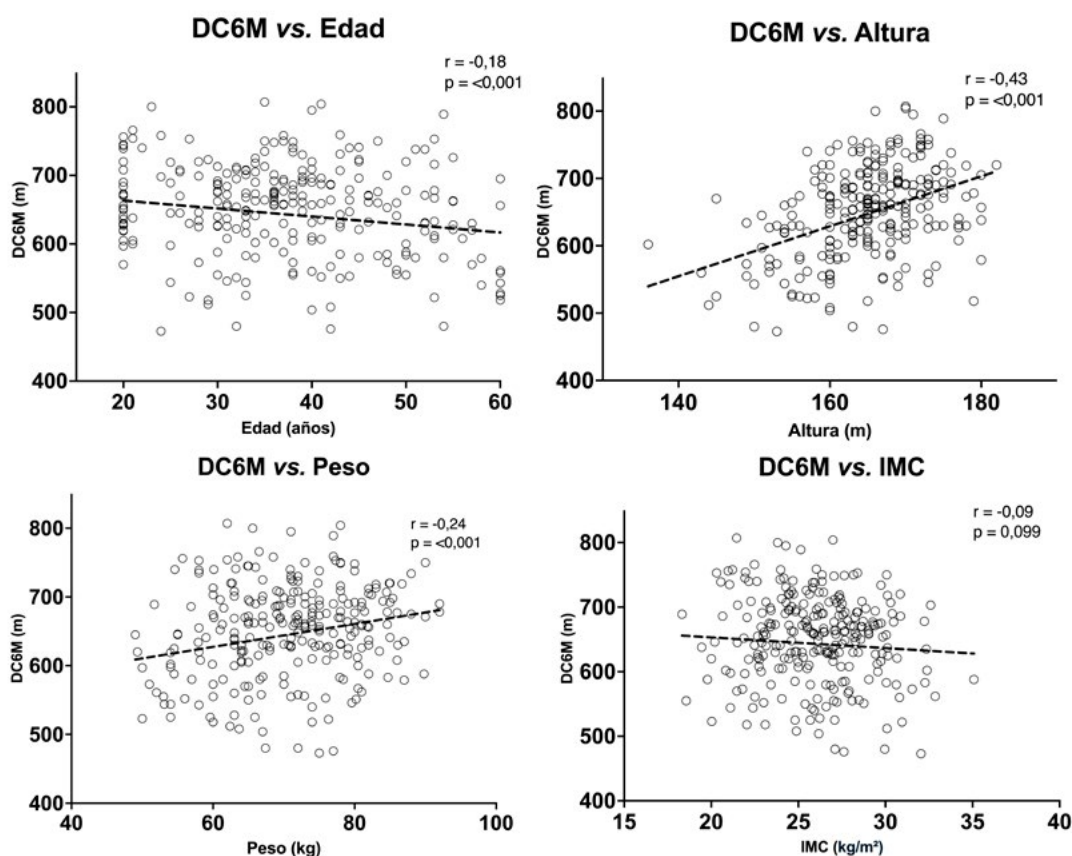
Variable	(n=303)	Hombres (n=194)	Mujeres (n=109)	p-value
Sexo				
Hombres	194 (64,0%)			
Mujeres	109 (36,0%)			
Edad, años	36 (30-44)	36 (30-43)	36 (29-47)	n.s
Peso, kg	69,6 ± 9,8	72,9 ± 8,4	63,6 ± 9,2	p<0,001
Altura, cm	165 (160-169)	167 (164-171)	159 (153-163)	p<0,001
IMC, kg/m ²	25,8 ± 3,4	26,1 ± 2,6	25,6 ± 3,7	n.s
PC6M				
Metros caminados	649 (597-692)	669 (634-707)	597 (556-634)	p<0,001
SpO_2 inicial	93 (92-95)	93 (92-95)	93 (92-95)	n.s
FC inicial	76 (65-85)	72 (64-81)	82 (73-88)	p<0,001
Disnea inicial	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	n.s
Fatiga EEII inicial	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	n.s
SpO_2 final	91 (90-93)	91 (90-93)	91 (89-93)	n.s
ΔSpO_2	-2 (-4-1)	-2 (-4-1)	-2 (-4-1)	n.s
FC final	123 (114-135)	121,5 (110-135)	127 (119-135)	0,03
Disnea final	2 (1-4)	2 (1-5)	2 (1-4)	n.s
Fatiga EEII final	3 (1-5)	3 (1-5)	2 (3-5)	n.s

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (percentil 25–75), según la distribución de normalidad de cada variable. Para la comparación de variables categóricas se utilizó χ^2 ; para continuas, t de Student (si normal) o U de Mann–Whitney (si no normal). IMC: índice de masa corporal; SpO_2 : saturación de oxígeno estimada por pulsioximetría; FC: frecuencia cardíaca; EEII: extremidades inferiores; n.s.: no significativo.

En el análisis bivariado, la DC6M presentó correlación negativa débil con la edad ($r = -0,18$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,034$) y correlación positiva moderada con la talla ($r = 0,43$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,182$). El peso mostró correlación positiva débil ($r = 0,24$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,056$), mientras que el IMC no presentó asociación significativa con la DC6M ($r = -0,07$; $p = 0,099$; $R^2 = 0,005$). (Figura 2)

Figura 2.

Correlaciones entre la distancia caminada en la prueba de caminata de seis minutos (DC6M) y las variables edad, estatura, peso e índice de masa corporal (IMC).



La regresión lineal múltiple identificó la edad, estatura y sexo como predictores independientes de la DC6M ($R^2 = 0,303$; R^2 ajustado = $0,296$; $F(3,299) = 43,24$; $p < 0,001$; $RSD = 57,69$; Durbin-Watson = $1,393$). La ecuación final fue: $DC6M (m) = 353,87 - 0,962 \times \text{edad (años)} + 177,55 \times \text{estatura (m)} + 53,53 \times \text{sexo (hombre = 1; mujer = 0)}$.

Todos los coeficientes fueron estadísticamente significativos: intercepto $353,87$ (IC95%: $191,97-515,77$; $p < 0,001$), edad $-0,962$ (IC95%: $-1,566$ a $-0,358$; $p = 0,002$), estatura $177,55$ (IC95%: $76,44-278,66$; $p < 0,001$) y sexo $53,53$ (IC95%: $36,89-70,17$; $p < 0,001$). Los diagnósticos de colinealidad mostraron tolerancia $> 0,66$ y FIV $< 1,50$. No se identificaron casos influyentes (distancia de Cook < 1).

Con base en la desviación estándar residual del modelo final ($RSD = 57,69$), el LIN se establece como: $LIN = \text{valor predicho} - 94,9 \text{ m}$.

Los valores predichos de la DC6M según edad y sexo se presentan en la Tabla 2, con una tendencia consistente de mejor rendimiento en hombres y en individuos más jóvenes.

Tabla 2.

Valores percentilares de la distancia caminada en seis minutos (DC6M) en metros, según sexo y grupo etario.

Rango etario (años)	DC6M									
	Mujeres					Hombres				
	p2,5	p25	p50	p75	p97,5	p2,5	p25	p50	p75	p97,5
20-29	473	523	612	636	695	600	634	684	731	766
30-39	480	573	615	668	713	551	655	675	701	751
40-49	550	560	584	617	675	504	632	670	707	791
50-60	505	555	580	597	653	520	601	645	700	765

Se presentan los percentiles 2,5 (p2,5), 25 (p25), 50 (p50), 75 (p75) y 97,5 (p97,5) para mujeres y hombres entre 20 y 60 años.

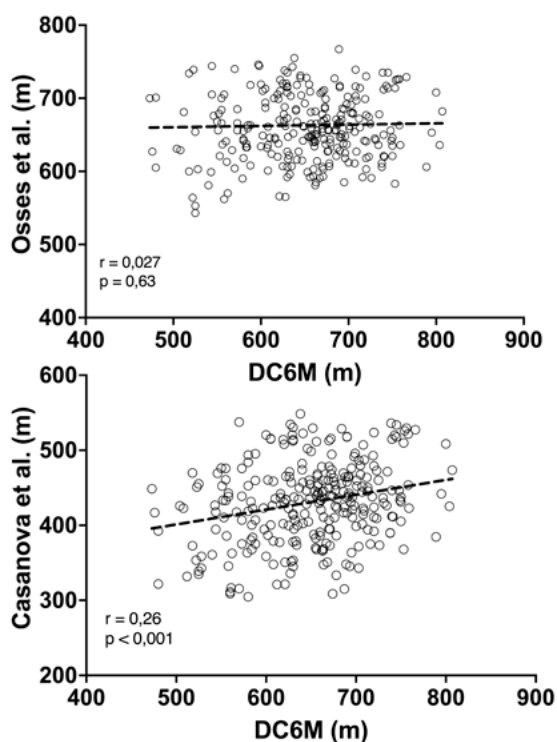
El modelo mostró una confiabilidad baja con la ecuación de Casanova et al.¹³ (CCI = 0,247; IC 95 %: 0,188–0,305) al igual que con Osses et al.,¹¹ cuyo CCI fue cercano a cero (CCI = 0,025; IC 95 %: –0,037–0,087).

La Tabla 2 muestra las distancias predichas estratificadas por sexo y grupo etario, desde el percentil 2,5 hasta el percentil 97,5. En general, los hombres superaron sistemáticamente a las mujeres en todos los grupos etarios y los participantes más jóvenes demostraron mayor capacidad funcional que los mayores. Por ejemplo, la mediana de la PC6M en hombres de 20 a 29 años fue de 684 metros, frente a 612 metros en mujeres del mismo grupo etario.

Para evaluar la validez externa, se comparó el modelo predictivo con ecuaciones de referencia previamente establecidas por Casanova et al.¹³ y Osses et al.¹¹ mediante gráficos de dispersión. Los coeficientes de correlación de Pearson entre las distancias observadas y las predichas por las ecuaciones externas fueron: Casanova et al.: $r = 0,256$; $p < 0,0001$ y Osses et al.: $r = 0,0272$; $p = 0,63$. (Figura 3)

Figura 3.

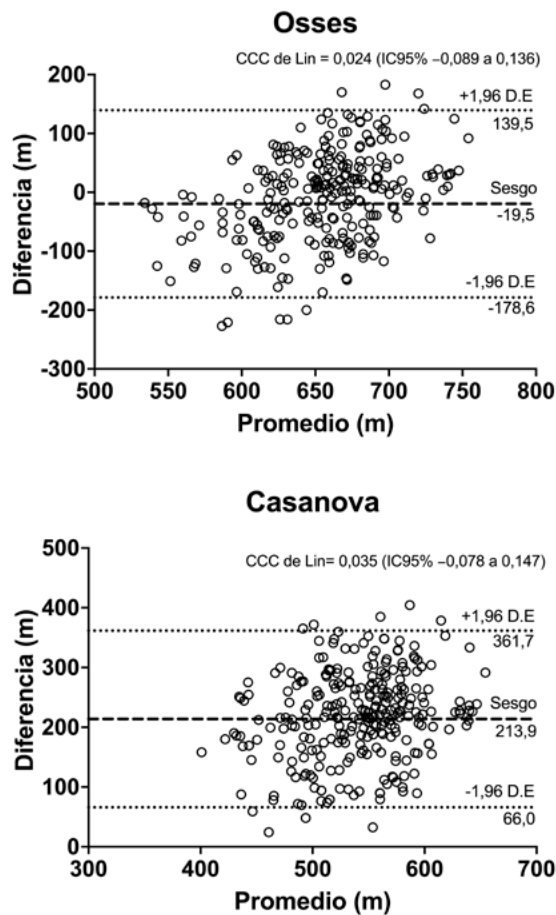
Correlación entre la distancia caminada en seis minutos (DC6M) observada en la muestra y la estimada por dos ecuaciones internacionales: Osses et al.¹¹ y Casanova et al.¹³ Se muestran los coeficientes de correlación de Pearson (r) y los valores de significancia estadística (p).



Adicionalmente, se analizaron los niveles de acuerdo entre los valores observados en nuestra cohorte y los valores esperados según las ecuaciones internacionales, con gráficos de Bland–Altman. Estos análisis evidenciaron un sesgo sistemático variable entre modelos, siendo más bajo con Osses et al. (sesgo = $-19,5$ m; $-178,6$ a $139,5$ m), mientras que con Casanova et al. (sesgo = $213,9$ m; $66,0$ a $361,7$ m) mostró un mayor desplazamiento respecto a los valores medidos. (Figura 4) De manera complementaria, la concordancia absoluta cuantificada mediante el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCC) fue nula: observado vs Osses: CCC = $0,024$ (IC95% $-0,089$ a $0,136$); observado vs Casanova: CCC = $0,035$ (IC95% $-0,078$ a $0,147$), en coherencia con los hallazgos de Bland–Altman.

Figura 4.

Bland–Altman del acuerdo entre la distancia caminada observada y la estimada por las ecuaciones de Osses (arriba) y Casanova (abajo). La línea discontinua central indica el sesgo; las líneas punteadas, los límites de acuerdo del 95% (media $\pm 1,96$ DE). Se muestra el CCC de Lin como medida complementaria de acuerdo absoluto.



Discusión

Este estudio establece por primera vez valores de referencia y una ecuación predictiva para la PC6M en adultos ecuatorianos sanos entre 20 y 60 años. La mediana de distancia caminada fue de 649 metros, resultado coherente con estudios internacionales que emplearon protocolos similares en población sana.^{9,10,13} Sin embargo, al comparar las predicciones del modelo ecuatoriano con ecuaciones previamente publicadas, se observó baja concordancia, lo que refuerza la necesidad de contar con estándares específicos para cada población.

Un aspecto geográfico clave que justifica la necesidad de valores de referencia locales es la altitud. La evidencia sobre su impacto en la DC6M es heterogénea y depende de la magnitud del gradiente altitudinal. Por ejemplo, Squassoni et al. no encontraron diferencias significativas en el desempeño del PC6M entre pacientes con EPOC moderada a severa evaluados a 760 metros y al nivel del mar, sugiriendo que altitudes moderadas podrían no modificar sustantivamente la capacidad funcional en poblaciones aclimatadas.²⁶ Sin embargo, Caffrey et al. compararon adultos sanos residentes en Lima (150 m) y en Puno (3.825 m), y reportaron una diferencia media de 47,6 metros a favor del grupo a nivel del mar, incluso después de ajustar por variables demográficas y antropométricas.²⁷ Esto indica que, a mayores altitudes, el efecto sobre la oxigenación y la tolerancia al ejercicio se vuelve clínicamente relevante, aún en individuos sanos.

Dado que gran parte de la población ecuatoriana reside por sobre los 2.500 metros sobre el nivel del mar, y que la fisiología del ejercicio puede estar modulada por la exposición crónica a hipoxia leve, establecer valores de referencia específicos resulta indispensable. En este caso, las tres ciudades están entre 2.225–2.850 msnm por lo que la variación de altitud no permite realizar subanálisis de distintas altitudes. En este contexto, el presente estudio proporciona ecuaciones de predicción y límites inferiores de normalidad contextualizados, que reflejan con mayor fidelidad el rendimiento funcional esperado en adultos sanos que viven en ciudades ecuatorianas de altura.

La ecuación obtenida identificó la edad, la estatura y el sexo como predictores independientes de la distancia caminada, lo cual concuerda con diversas investigaciones previas que destacan estas variables como determinantes relevantes del rendimiento final.^{6,8,10} El coeficiente de determinación del modelo ($R^2 = 0,304$) indica que aproximadamente el 30% de la variabilidad de la distancia caminada puede explicarse por estos factores. Este valor es inferior al reportado por Troosters et al. ($R^2 = 0,66$) en adultos mayores belgas,⁷ y levemente menor al valor informado por Enright et al. ($R^2 \approx 0,40$) en adultos estadounidenses.⁶ Sin embargo, supera los R^2 obtenidos por Cazzoletti et al. en una muestra italiana ($R^2 = 0,238$ para mujeres y $R^2 = 0,159$ para hombres).⁸ Estas diferencias pueden atribuirse a variaciones en las características sociodemográficas, antropométricas y funcionales de las poblaciones estudiadas, así como al número y tipo de variables consideradas en cada modelo.

Un aporte metodológico relevante del presente estudio es el cálculo del LIN con base en la desviación estándar residual del modelo. Esta estrategia, recomendada por Culver et al.,²² permite establecer umbrales clínicamente útiles para la detección de desempeño subóptimo. En este caso, el LIN se calculó como el valor predicho menos 94,9 metros, lo cual aporta un criterio cuantitativo que puede ser utilizado en programas de evaluación funcional o cribado en atención primaria. Este enfoque contrasta con el utilizado por Cazzoletti et al., quienes determinaron el LIN restando valores fijos de 122 metros para hombres y 96 metros para mujeres.⁸ Esta diferencia metodológica podría limitar la aplicabilidad de sus umbrales en poblaciones con características distintas.

En cuanto a la comparación con modelos internacionales, los análisis de concordancia mostraron valores de CCI bajos o despreciables. Este hallazgo coincide con estudios previos que advierten sobre las limitaciones de aplicar ecuaciones desarrolladas en otras poblaciones a contextos con diferencias geográficas, étnicas o culturales.^{12,13} Dichas discrepancias pueden atribuirse a factores como las características antropométricas, los niveles habituales de actividad física, la altitud y las condiciones específicas en las que se ejecuta la prueba. De forma complementaria, el CCC confirmó la ausencia de acuerdo absoluto con las ecuaciones externas —en consonancia con los Bland-Altman—, por lo que la interpretación clínica debería basarse en estos valores de referencia propuestos en esta investigación.

Además, al analizar los percentiles por edad y sexo, se observaron diferencias consistentes: los hombres caminaron distancias mayores que las mujeres en todos los grupos etarios, y los adultos jóvenes superaron sistemáticamente a los mayores. Estos patrones son esperables y reflejan los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, así como las diferencias sexuales en

masa muscular, estatura y eficiencia cardiorrespiratoria.²⁸⁻³⁰ La inclusión de estos datos estratificados representa un insumo valioso para la evaluación individualizada en contextos clínicos o de investigación.

Limitaciones

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, no se recolectaron variables relacionadas con el nivel de actividad física habitual, que podrían haber mejorado el poder explicativo del modelo. Asimismo, la muestra incluyó un mayor número de hombres que de mujeres (64% vs. 36%), lo que podría influir en la representatividad de los valores de referencia. Por otro lado, si bien el reclutamiento incluyó participantes de distintas regiones del país, no se estratificaron los resultados según la altitud de residencia. Dado que las ciudades involucradas (Quito, Riobamba e Ibarra) presentan diferencias altitudinales que oscilan entre los 2.225–2.850 msnm, esta variabilidad podría haber influido en el rendimiento funcional observado. La exposición crónica a diferentes niveles de hipoxia leve puede modular respuestas fisiológicas al ejercicio, incluyendo adaptaciones ventilatorias, hematológicas y musculares que influyen en la capacidad funcional. Estos efectos han sido descritos incluso en condiciones de hipoxia pasiva prolongada, como las que ocurren naturalmente en ciudades situadas a gran altitud, similares a las incluidas en este estudio.³¹ Futuras investigaciones deberían considerar el análisis estratificado por altitud como un factor potencialmente relevante. Además, se observó un bajo porcentaje de sujetos en los grupos etarios de mayor edad, lo que podría limitar la precisión de la ecuación predictiva en ese segmento poblacional.

Si bien el tamaño muestral total cumplió con los criterios de estimación poblacional, se reconoce como limitación que no se alcanzaron al menos 150 participantes por sexo, tal como se ha recomendado en estudios metodológicos de referencia respiratoria como los del *Global Lung Function Initiative* (GLI),³² y esto podría influir en la estabilidad de las ecuaciones predictivas.

Otra limitación es que no se registraron datos sobre la condición tabáquica, como la proporción de fumadores o el índice tabáquico, que podrían haber aportado información relevante, dado que incluso niveles bajos de consumo de tabaco pueden afectar la capacidad funcional en sujetos asintomáticos.³³

Otra limitación de este estudio es que no se realizó una segunda prueba de la PC6M para controlar el posible efecto de aprendizaje entre intentos sucesivos. La cohorte más grande en pacientes con EPOC establece la diferencia en 27 metros entre el primer y segundo intento,³⁴ lo cual podría influir en la precisión de las ecuaciones predictivas. Sin embargo, este efecto no afecta de forma significativa los resultados cuando se utilizan con fines predictivos o descriptivos en poblaciones sanas⁸ aunque, en sujetos que realizan la prueba por primera vez, el efecto de aprendizaje podría ser más evidente. Además, se replicaron las condiciones habitualmente disponibles en contextos clínicos ecuatorianos. Si bien las guías ATS/ERS recomiendan realizar al menos dos intentos para minimizar el efecto de aprendizaje,¹ en la práctica clínica y en varios estudios de ecuaciones de referencia se ha utilizado un único test,^{6,8,35-37} lo que refleja limitaciones logísticas y probablemente de recursos humanos. De todas maneras, existen estudios de valores de referencia disponibles en los cuales solo se realiza una medición^{6,8,35,36} y en pacientes pos-COVID-19 la diferencia entre el 1ro y 2do test fue solo de 1 metro.³⁸ De forma similar, en insuficiencia cardíaca estable se han descrito diferencias promedio de apenas 12–13 m entre pruebas sucesivas, sin relevancia clínica.^{39,40} Estos hallazgos sugieren que, en determinadas poblaciones, el efecto de aprendizaje puede ser limitado; no obstante, se requiere evaluar en futuros estudios si esta estabilidad se mantiene en adultos sanos de diferentes contextos.

Conclusión

Este estudio establece valores de referencia específicos y una ecuación predictiva para la prueba de caminata de seis minutos en adultos ecuatorianos sanos entre 20 y 60 años. La edad, la

estatura y el sexo fueron identificados como predictores independientes del rendimiento funcional, reflejado en la distancia caminada. La comparación con modelos internacionales evidenció baja concordancia, lo que refuerza la necesidad de contar con ecuaciones locales adaptadas a las características fisiológicas y geográficas de la población, especialmente en contextos de ciudades en grandes alturas. Futuros estudios deberían incorporar el nivel de actividad física habitual y considerar el análisis estratificado por diferentes altitudes, dada su posible influencia sobre la capacidad funcional.

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.

Declaración de cumplimiento ético: el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Central del Ecuador [30-01-2019]. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio.

Contribuciones de los autores: conceptualización y diseño del estudio: MBN, WDA, SC, RTC, MOY. Recolección de datos: MBN, WDA. Análisis e interpretación de datos: MOY, RTC. Redacción del manuscrito original: MOY, MBN. Revisión crítica del manuscrito y aprobación final: Todos los autores. Supervisión: RTC, MOY.

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

Referencias

1. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44(6):1428-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
2. Vecchi E, Kilbey T, Sheth M, Stride E, Handa A. The 6 Minute Walk Test as a predictor of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Respir Investig* 2025;63(3):334-41. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2025.03.005>
3. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S, Stamos TD. Six Minute Walk Test Predicts Long-Term All-Cause Mortality and Heart Failure Rehospitalization in African-American Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail* 2009;15(2):130-5. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.006>
4. Swathi Karanth M. Six Minute Walk Test: A Tool for Predicting Mortality in Chronic Pulmonary Diseases. *J Clin Diagn Res* 2017; <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24707.9723>
5. Yazdanyar A, Aziz MM, Enright PL, Edmundowicz D, Boudreau R, Sutton-Tyrell K et al. Association Between 6-Minute Walk Test and All-Cause Mortality, Coronary Heart Disease-Specific Mortality, and Incident Coronary Heart Disease. *J Aging Health* 2014;26(4):583-99. <https://doi.org/10.1177/0898264314525665>
6. Enright PL, Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5):1384-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>
7. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999;14(2):270-4. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b06.x>
8. Cazzoletti L, Zanolin ME, Dorelli G, Ferrari P, Dalle Carbonare LG, Crisafulli E et al. Six-minute walk distance in healthy subjects: reference standards from a general population sample. *Respir Res* 2022;23(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02003-y>
9. Zou H, Zhu X, Zhang J, Wang Y, Wu X, Liu F et al. Reference equations for the six-minute walk distance in the healthy Chinese population aged 18–59 years. *PLOS ONE* 2017;12(9):e0184669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184669>
10. Brito RR, Probst VS, Andrade AFDD, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther* 2013;17(6):556-63. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
11. Osses AR, Yáñez VJ, Barria PP, Palacios MS, Dreyer DJ, Díaz PO et al. Prueba de caminata en seis minutos en sujetos chilenos sanos de 20 a 80 años. *Rev Médica Chile* 2010;138(9). <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000900006>
12. Wilches-Luna EC, Rosero-Carvajal HE, Arias-Balanta AJ, Quintero-Medina DM, Hernández-Carrillo M, Betancourt-Peña J. Reference Equations for the Six-Minute Walk Test in Healthy Adults in Southwestern Colombia: a Cross-Sectional Study. *Respir Investig* 2025;7(2):1-13. <https://doi.org/10.46634/riics.362>
13. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, De Torres JP et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J* 2011;37(1):150-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00194909>
14. Dávila-Oña S, Morales-Satan M, Torres-Castro R, Hidrovo-Moreno C, Otto-Yáñez M, Caicedo-Trujillo S et al. Functional capacity assessment through five-repetition sit-to-stand test: Reference values for people living at high-altitude. *Medwave* 2025;25(04):e3059-e3059. <https://doi.org/10.5867/medwave.2025.04.3059>
15. Gimeno-Santos E, Vilaró J, Arbillaga-Etxarri A, Herrero-Cortina B, Ramon MA, Corberó AB et al. Development and Comparison of Reference Equations for the Six-Minute Walk Test in Spanish Healthy Adults Aged 45–85 Years. *Arch Bronconeumol* 2025;S0300289625000262. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.01.005>
16. Gupta R, Baughman RP, Nathan SD, Wells AU, Kouranos V, Alhamad EH et al. The six-minute walk test in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results from an international registry. *Respir Med* 2022;196:106801. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106801>
17. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43(38):3618-731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
18. Zanini U, Ding J, Luppi F, Kaur K, Anzani N, Franco G et al. Percent Predicted vs. Absolute Six-Minute Walk Distance as Predictors of Lung Transplant-Free Survival in Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Lung* 2024;202(6):793-800. <https://doi.org/10.1016/j.lung.2024.06.001>

- org/10.1007/s00408-024-00748-5
19. Von-Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet* 2007;370(9596):1453-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)
 20. Royal College of Physicians. Research on healthy volunteers: a report of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* 1986;20(4):3-17.
 21. Johnson MJ, Close L, Gillon SC, Molassiotis A, Lee PH, Farquhar MC. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *Eur Respir J* 2016;47(6):1861-4. <https://doi.org/10.1183/13993003.02089-2015>
 22. Culver BH. How Should the Lower Limit of the Normal Range Be Defined? *Respir Care* 2012;57(1):136-45. <https://doi.org/10.4187/respcare.01427>
 23. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016;15(2):155-63. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
 24. McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods* 1996;1(1):30-46. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.1.1.30>
 25. JASP Team. JASP (Version 0.18.3)[Computer software] 2025. Disponible en: <https://jasp-stats.org/>
 26. Squassoni SD, Machado NC, Lapa MS, Cordoni PK, Bortolassi LC, Oliveira JND et al. Comparison between the 6-minute walk tests performed in patients with chronic obstructive pulmonary disease at different altitudes. *Einstein São Paulo* 2014;12(4):447-51. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014AO3139>
 27. Caffrey D, Miranda JJ, Gilman RH, Davila-Roman VG, Cabrera L, Dowling R et al. A cross-sectional study of differences in 6-min walk distance in healthy adults residing at high altitude versus sea level. *Extreme Physiol Med* 2014;3(1):3. <https://doi.org/10.1186/2046-7648-3-3>
 28. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM et al. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e113637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113637>
 29. Benck LR, Cuttica MJ, Colangelo LA, Sidney S, Dransfield MT, Mannino DM et al. Association between Cardiorespiratory Fitness and Lung Health from Young Adulthood to Middle Age. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(9):1236-43. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2089OC>
 30. Goldspink G. Age-Related Loss of Muscle Mass and Strength. *J Aging Res* 2012;2012:1-11. <https://doi.org/10.1155/2012/158279>
 31. Chacaroun S, Borowik A, Morrison SA, Baillieu S, Flore P, Doutreleau S et al. Physiological Responses to Two Hypoxic Conditioning Strategies in Healthy Subjects. *Front Physiol* 2017;7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00675>
 32. Quanjer PH, Stocks J, Cole TJ, Hall GL, Stanojevic S. Influence of secular trends and sample size on reference equations for lung function tests. *Eur Respir J* 2011;37(3):658-64. <https://doi.org/10.1183/09031936.00110010>
 33. Becklake MR. Concepts of normality applied to the measurement of lung function. *Am J Med* 1986;80(6):1158-64. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90678-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90678-9)
 34. Hernandez NA, Wouters EFM, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011;38(2):261-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00142010>
 35. Gatica D, Puppo H, Villarroel G, San Martín I, Lagos R, Montecino JJ et al. Valores de referencia del test de marcha de seis minutos en niños sanos. *Rev Médica Chile* 2012;140(8):1014-21. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872012000800007>
 36. Gutierrez-Arias R, Carrasco-Fuentes C, Fariás-Pavez J, Escobar-Cabello M. Ecuación de referencia para la prueba de caminata de seis minutos en niños chilenos sanos: un análisis secundario. *Retos* 2025;70:75-84. <https://doi.org/10.47197/retos.v70.114154>
 37. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44(6):1447-78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150414>
 38. Volckaerts T, Quadflieg K, Burtin C, De Soomer K, Oostveen E, Roelant E et al. Evaluation of the learning effect on the 6-min walk distance in adults with long COVID. *ERJ Open Res* 2024;10(2):00708-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00708-2023>
 39. Cheetham C, Taylor R, Burke V, O'Driscoll G, Green DJ. The 6-Minute Walk Test Does Not Reliably Detect Changes in Functional Capacity of Patients Awaiting Cardiac Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(7):848-53. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.05.012>
 40. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Ann Phys Rehabil Med* 2014;57(4):244-53. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.03.004>

RECIBIDO:
10 julio 2025APROBADO:
26 septiembre 2025

Evaluación clínica y medición de las presiones traqueales en la toma de decisiones durante el proceso de decanulación en pacientes adultos. Estudio de concordancia

Clinical Assessment and Measurement of Tracheal Pressures in Decision Making During the Decannulation Process in Adult Patients. Agreement Study.

Santiago Bramardi¹ , M. Micaela Schmidhuber¹ , M. Belén Verzeniassi¹ , Camila Lemarchand¹ , Agustina M. Berón¹ , Emilia Maniás¹ , Zahira A. Zaher¹ , Constanza I. Guisoli¹ , Pablo S. Coria¹ , Paulina E. Ezcurra¹ , Sergio A. Terrasa² , Silvina Dell'Era² 

¹Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

²Universidad Hospital Italiano. Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

Colaboradores:

Jesica Saltos (Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina)

Juan Carlos Meolans (Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina)

Sofía Pieroni (Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina)

Autor correspondiente:

Bramardi Santiago. E-mail: santiagobramardi@gmail.com

Resumen

Introducción: La manometría de la cánula de traqueostomía proporciona datos objetivos sobre la permeabilidad de las vías aéreas superiores, los cuales pueden orientar la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, en la práctica clínica de nuestra institución persisten discrepancias entre los profesionales respecto a la necesidad de utilizar la medición de presiones traqueales (PT), en lugar de basarse únicamente en la evaluación clínica. El objetivo del estudio fue determinar qué grado de concordancia existe en la toma de decisiones terapéuticas durante el proceso de decanulación según la evaluación clínica -realizada por profesionales expertos y no expertos- y la medición de las PT.

Materiales y métodos: Estudio de concordancia entre la evaluación clínica y la medición de PT en adultos mayores a 18 años traqueostomizados, internados en unidades de cuidados respiratorios, entre 2021 y 2023.

Resultados: La concordancia en la toma de decisiones basadas en la medición de PT y la evaluación clínica fue casi perfecta para el experto (kappa 0,91; IC 95% 0,83–0,94; $p < 0,0001$) y moderada para los no expertos (kappa 0,42; IC 95% 0,14–0,72; $p = 0,02$).

Conclusión: La evaluación clínica de un profesional experto muestra una concordancia casi perfecta con la medición objetiva de las PT en la toma de decisiones terapéuticas durante la decanulación. En cambio, para profesionales no expertos, esta medición es una herramienta fundamental que complementa su evaluación clínica y permite equi-

parar sus decisiones a las de los expertos.

Palabras clave: manometría; traqueostomía; disnea; unidades de cuidados respiratorios.

Abstract

Introduction: Tracheostomy tube manometry provides objective data on upper airway patency and can guide clinical decision-making. However, at our institution, discrepancies persist among healthcare professionals regarding the necessity of tracheal pressure measurement versus relying solely on clinical assessment.

The aim of this study was to evaluate the level of concordance in therapeutic decision-making during the decannulation process based on clinical assessment—performed by expert and non-expert professionals—and tracheal pressure measurements.

Materials and methods: This concordance study included tracheostomized adults aged 18 years and older, admitted to respiratory care units between 2021 and 2023. Clinical assessments were compared with tracheal pressure measurements to determine agreement in decannulation decisions.

Results: Agreement between decisions based on tracheal pressure measurements and clinical assessment was almost perfect for experts ($\kappa = 0.91$; 95% CI, 0.83–0.94; $p < 0.0001$) and moderate for non-experts ($\kappa = 0.42$; 95% CI, 0.14–0.72; $p = 0.02$).

Conclusion: Clinical assessment by expert professionals demonstrates almost perfect concordance with objective tracheal pressure measurements in therapeutic decision-making during decannulation. In contrast, for non-expert professionals, tracheal pressure measurement serves as a crucial adjunct to clinical evaluation, helping to align their decisions with those of experts.

Keywords: manometry; tracheostomy; dyspnea; respiratory care units.

Introducción

La permeabilidad y el flujo adecuado de la vía aérea superior (VAS) son determinantes en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes traqueostomizados en proceso de descomplejización de la vía aérea artificial (VAA). Aquellos que toleran periodos de ventilación espontánea con válvula fonatoria (VF) o tapón (TF) presentan grandes ventajas, clínicas y comunicativas, frente a quienes ventilan con cánula de traqueostomía (TQT) abierta.¹

La correcta evaluación de estos determinantes permite decidir la progresión terapéutica más adecuada. Muchas herramientas de evaluación clínica (disnea, auscultación laríngea, uso de músculos accesorios, entre otras) son subjetivas y dependen de la experiencia del evaluador. La manometría de la cánula de TQT es una herramienta sencilla y eficaz, que permite evaluar las presiones traqueales inspiratorias (PTI) y espiratorias (PTE) proporcionando datos objetivos sobre la permeabilidad de la VAS y orientando la toma de decisiones terapéuticas (tapón fonatorio, válvula fonatoria o únicamente reducción del diámetro de la cánula).²⁻⁵

En los últimos años, se han propuesto algoritmos y protocolos que incorporan la medición de PT como criterio objetivo para guiar el proceso de decanulación y la progresión terapéutica.⁶ Sin embargo, su implementación exige tanto una adecuada formación profesional como la disponibilidad de recursos específicos. En la práctica clínica, en nuestra institución se presentan discordancias entre profesionales sobre la necesidad de la medición de las PT, optando algunos por determinar la progresión terapéutica basados únicamente en la evaluación clínica. Según nuestro conocimiento, la concordancia entre la toma de decisiones terapéuticas basada en la evaluación clínica y la medición de las presiones traqueales (PT) no ha sido estudiada.

Nuestro objetivo fue determinar el grado de concordancia entre la toma de decisiones terapéuticas durante el proceso de decanulación según la evaluación clínica -realizada por profesio-

nales expertos y no expertos- y la medición de las PT. Secundariamente, fue determinar la concordancia entre evaluadores de las variables clínicas subjetivas (auscultación y uso de músculos accesorios), y explorar la proporción de evaluadores que cambiarían su decisión inicial luego de conocer el resultado de las PT. Nuestra hipótesis era que la concordancia en la decisión terapéutica tomada por el evaluador clínico experto y la basada en el resultado de la medición de las PT sería mayor al 80%.

Nuestro estudio aborda esta brecha al evaluar la concordancia entre la toma de decisiones clínicas y las basadas en mediciones objetivas de PT durante el proceso de decanulación. Este análisis aporta evidencia sobre la utilidad real de la manometría como herramienta complementaria, y también explora cómo esta puede modificar la conducta terapéutica y contribuir a reducir la variabilidad interprofesional y aumentar la seguridad del paciente. Además, nuestros hallazgos podrían tener implicancias directas en la formación de profesionales, promoviendo competencias basadas en evidencia y en el desarrollo de protocolos institucionales que estandaricen la práctica clínica y optimicen los resultados.

Materiales y métodos

Diseño y población

Se realizó un estudio prospectivo de concordancia, con muestreo consecutivo. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años, internados en unidades de cuidados intensivos e intermedios de un hospital de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con cánula de TQT por más de 72 horas,⁷ desvinculados de la ventilación mecánica invasiva (VMI) y en proceso de decanulación; y excluidos quienes presentaban alguna contraindicación médica para ocluir la cánula, habían sido ocluidos antes del estudio o rechazaron participar. Fueron eliminados quienes no toleraban al menos cinco respiraciones a volumen corriente con la cánula ocluida.² Pacientes que recibieron un cambio de cánula luego de su inclusión no fueron incluidos nuevamente.

Procedimientos

Al ingresar al estudio fueron recolectados los datos demográficos y clínicos (edad, sexo, talla, peso, días de intubación orotraqueal –IOT–, IOT previas, motivo y días de VMI, causa, días, cambios y características de TQT).^{7,8}

Posteriormente, fue realizada la medición de las PT y la evaluación clínica y semiológica, según el orden de aleatorización, con un intervalo máximo de 15 minutos para permitir la estabilidad clínica y recuperación del paciente.

La medición de las PT fue realizada por un evaluador del grupo de medición de las PT (GMPT) y la evaluación clínica por dos evaluadores independientes –uno perteneciente al Grupo Expertos (GE) y otro al Grupo No expertos (GNoE)– en forma simultánea.

Todos los evaluadores eran licenciados en kinesiología y fisioterapia, o equivalentes (carreras de cuatro años o más de duración).

El GE contaba además con formación intensivista –avalado con título de curso superior o posgrado de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) o la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU)–⁹ o contaba con al menos 8 años de ejercicio profesional en áreas de cuidados críticos. El GNoE y el GMPT fueron residentes de kinesiología con menos de tres años de ejercicio profesional en áreas de cuidados críticos. El GMPT estuvo conformado por dos evaluadores que fueron entrenados por evaluadores expertos para realizar la medición de las PT, la confiabilidad interevaluador no fue evaluada.

El orden en que se realizaron las evaluaciones (PT y clínica) fue aleatorizado a partir de números generados con el software Stata en bloques de 2, 3 y 4, y guardados en sobres cerrados numerados consecutivamente por un kinesiólogo que no participó de las evaluaciones.

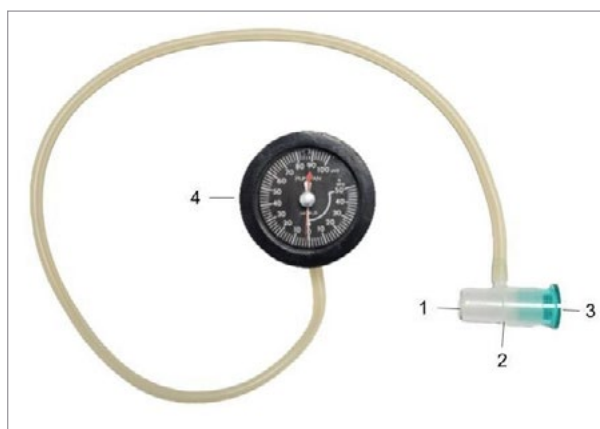
Antes de realizar las evaluaciones, se acondicionó al paciente, se procedió al desinflado del

balón de neumotaponamiento y se colocó un TF. Durante la evaluación clínica se recolectaron: frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y saturación de O₂ (SpO₂) con un monitor multiparamétrico (Philips IntelliVue MP20/MP30)® al inicio y final; auscultación laríngea,¹⁰ disnea con la escala de Borg modificada¹¹ –si el paciente no estaba en condiciones cognitivas para responder se registraba como “No evaluable”–, y uso de músculos accesorios (observación del patrón ventilatorio).

Las PT fueron medidas utilizando un manovacuómetro Puritan®, calibrado previamente al reclutamiento, conectado a la cánula de TQT con un adaptador en forma de tubo “T”, ocluido en su extremo distal con un TF.^{2,3} (Figura 1) Fueron registradas las presiones máximas (Ppico) inspiratorias y espiratorias de cinco respiraciones realizadas a volumen corriente y calculado el valor de la presión media (Pmedia) de cada una.² Las mediciones ocurridas durante la fonación o la tos fueron descartadas. Los resultados de las mediciones, así como el tipo de progresión, fueron basadas en el algoritmo de Johnson et al.² (Tabla 1)

Figura 1.

Manovacuómetro confeccionado para las mediciones de PTI y PTE. 1-Conector universal. 2-Adaptador en tubo T. 3-TF. 4-Manovacuómetro de presión.



Abreviaturas: PTI: Presión traqueal inspiratoria. PTE: Presión traqueal espiratoria.

Escala de medición: Presión negativa de 0 a -60 cmH₂O; Presión Positiva de 0 a +100 cmH₂O

Tabla 1.

Puntos de corte de las presiones traqueales.

Presión traqueal	Punto de corte	Progresión
Inspiratoria	0 a -3 cmH ₂ O	TF
	< -3 cmH ₂ O	RD
Espiratoria	> 5	VF o RD

Abreviaturas: TF=tapón fonatorio, RD= Reducción del diámetro VF o RD= Válvula fonatoria o reducción del diámetro.

Al finalizar, cada evaluador registró qué decisión terapéutica consideraba adecuada: 1: TF; 2: VF; 3: únicamente reducción del diámetro de la cánula.

Otro grupo de investigadores estuvo encargado de controlar la independencia de las evaluaciones y el enmascaramiento de los resultados, supervisando que el GE y GNoE no se comunicaran durante la evaluación y cada uno registrara los datos de cada variables y la progresión elegida. Asimismo, revisaron la completitud y calidad de los datos, recolectaron y guardaron en sobres opacos los formularios para impedir el acceso a otros evaluadores, y cargaron los datos en la base.

Al finalizar las evaluaciones, se informó al GE y GNoE el resultado de las PT y se consultó si cambiarían su decisión. Por último, los resultados de las evaluaciones fueron comunicadas al equipo de salud a cargo del paciente.

Consideraciones éticas

La investigación fue llevada a cabo cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, la declaración de Helsinki y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética #6577 y la Dirección del Hospital.

Consideraciones estadísticas

El cálculo del tamaño muestral se realizó a partir de la fórmula propuesta por Norman y Streiner $n=2 \times c^2$ para categorías ordinales, siendo "c" la cantidad de categorías decisionales consecutivas (1: TF; 2: VF o 3: únicamente reducción del diámetro) al juicio del evaluador tanto clínico como de la medición de las presiones, siendo necesario incluir 18 pacientes ($n=2 \times 3^2=18$).¹²

Las características de los sujetos y los resultados de las variables de estudio se presentan como media y desvío estándar (DE), mediana y percentil 25-75 (P25-75), según la distribución de los datos o frecuencias y porcentajes.

La estimación de la concordancia en la toma de decisiones terapéuticas basada en el método de evaluación clínica realizada por un experto y un no experto, y por el método de medición de PT, fue realizada calculando el coeficiente de Kappa de Cohen ponderado a partir de la matriz de correlaciones que se presenta en la Tabla 2. Este análisis penaliza en forma diferencial las diferentes magnitudes de las discordancias: < 0,00 Sin acuerdo; 0,00-0,20 Insignificante; 0,21-0,40 Mediano; 0,41-0,60 Moderado; 0,61-0,80 Sustancial; 0,81-1,00 Casi perfecto.¹³ Un valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado con STATA (versión 13; Stata Corp LP; College Station, Texas, USA).

Tabla 2.

Matriz de correlaciones para calcular el coeficiente Kappa ponderado entre tipo de progresión y el valor de las presiones traqueales.

Tipo de progresión	PI 0 a -3	PI < -3	PE > 5
Tapón fonatorio	1	0	0
Válvula fonatoria o reducción diámetro	0	1	0,8
Sólo reducción del diámetro	0	0,8	1

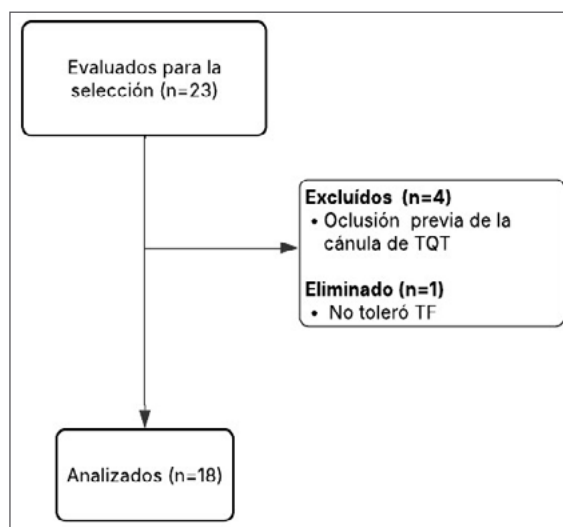
Aclaraciones y abreviaturas: Tipo de progresión operativizado como: 0= Tapón fonatorio (TF); 1= Válvula fonatoria o reducción del diámetro; 2= Únicamente reducción del diámetro. Valor de las presiones traqueales operativizado como: 0= PI (presión inspiratoria) de 0 a -3; 1= PI < -3; 2= PE (presión espiratoria) > 5.

Resultados

Entre abril y octubre de 2023 fueron incluidos 18 pacientes. En la Figura 2 se detalla el flujograma de participantes. El 55,6% eran mujeres, con una mediana (P25-75) de edad de 61,1 (57,96 - 76,17) años. Las características demográficas y clínicas de los participantes se presentan en la Tabla 3. La causa más frecuente de traqueostomía fue en 16 pacientes (89%), la VMI prolongada y la mediana (P25-75) de tiempo de VMI fue de 21 (15 a 24) días. Del total de la muestra, 17 (94,5%) pacientes utilizaban una cánula de TQT Tracoe NR (modelo Vario, con aspiración subglótica) número 8.

Figura 2.

Flujograma de participantes.



Abreviaturas: TQT: Traqueostomía. TF: Tapón fonatorio.

Tabla 3.

Características demográficas y clínicas de los participantes (n=18).

Variables	Valor
Sexo femenino	10 (55,5%)
Edad (años)a	61,1 (58 - 76)
Talla (m)a	1,61 (1,52-1,67)
Peso (kg)a	71,25 (66-76,5)
IMC (kg/m2)a	27,65 (24,35-29,9)
Motivo de ingreso a AVMi	
Deterioro del sensorio	7 (38,89%)
IRA	10 (55,56%)
Procedimiento	1(5,56%)
Causas de TQT	
Ventilación prolongada	16(88,89%)
Vía aérea dificultosa	2 (11,11%)
Días de IOT(días)a	12 (6-14)
Días de TQT (días)a	6 (6-15)
Días de AVMi(días)a	21 (15-24)
IOT previas (Si/No)	
Si	11 (61,11%)
No	7 (38,89%)
Técnica de TQT percutánea	18 (100%)
Marca de TQT	
Tracoe	17 (94,44%)
Portex	1 (5,56%)
Diámetro interno	
7	1 (5,56%)
8	17 (94,44%)
Diámetro externo	
9.7	1 (5,56%)
11.2	17 (94,44%)
Tipos de TQT	
Con aspiración S.G.B.	18 (100%)
Cambio de TQT previo	
No	17 (94,44%)
Si	1 (5,56%)

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; AVMi: Ventilación Mecánica Invasiva; IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda; TQT: Traqueostomía; IOT: Intubación orotraqueal; S.G.B.: Subglótica con Balón; a: mediana (P25-P75).

Un solo profesional se encargó de las evaluaciones clínicas del GNoE, por el lado del GE cuatro fueron los profesionales encargados de realizarla. Del GMPT dos evaluadores fueron los encargados de realizar la medición de las PT.

La decisión terapéutica predominantemente seleccionada fue la reducción del diámetro de la cánula tanto para los evaluadores clínicos (61% GE y 50% GNoE) como para el GPT basado en los resultados de la medición según el algoritmo de Johnson et al.² (67%). (Tabla 4)

Tabla 4.

Tipos de progresión en cada paciente según PT y evaluación clínica de los expertos y no expertos (n=18).

Nro de paciente	A partir de la medición de las presiones traqueales	A partir de la evaluación clínica	
		Experto	No experto
1	TF	TF	RD o VF
2	RD	RD o VF	TF
3	RD o VF	RD	RD
4	TF	TF	TF
5	RD	RD	RD
6	RD	RD	RD
7	TF	TF	TF
8	RD	RD	RD o VF
9	RD	RD	RD
10	TF	TF	TF
11	RD	RD	RD
12	RD	RD	RD
13	RD	RD	RD o VF
14	RD	RD	RD
15	RD	RD	RD
16	RD	RD o VF	TF
17	RD o VF	RD o VF	TF
18	RD	RD	RD

Abreviaturas: TF: tapón fonatorio; RD: reducción del diámetro de la cánula de traqueostomía; RD o VF: reducción del diámetro de la cánula de traqueostomía o válvula fonatoria.

Discordancias: En negrita se encuentran resaltados los pacientes en quienes no hubo concordancia entre la evaluación del Grupo experto y/o el Grupo no experto con la medición de las presiones traqueales. En los pacientes 1, 8, 13 y 17 el evaluador no experto no concuerda con las presiones traqueales. En los pacientes 2, 3 y 16 no concuerda ninguno de los dos evaluadores con las presiones traqueales.

La concordancia en la toma de decisiones terapéuticas entre la medición de las PT y la evaluación clínica del experto fue casi perfecta (índice kappa 0,91; IC 95% 0,83 a 0,94; $p < 0,001$), y con los no expertos moderada (índice kappa 0,42; IC 95% 0,14 a 0,72; $p = 0,02$). En la Figura 3 se presenta la frecuencia según la concordancia observada entre la decisión terapéutica tomada según la evaluación clínica (GE y GNoE) con la del GMPT.

La concordancia en la auscultación laríngea entre el GE y el GNoE fue sustancial (índice kappa 0,78; IC 95% 0,74 a 0,94; $p < 0,001$) para una esperada de 50,4%, para el uso de músculos accesorios mediana (índice kappa 0,4; IC 95% 0,29 a 0,5; $p = 0,0138$) para un estimado de 62,96%. Los resultados de las variables de las evaluaciones clínicas se presentan en la Tabla 5.

Tras conocer los resultados de las PT, el 38,9% de los evaluadores no expertos (7 casos) manifestaron que cambiarían la decisión terapéutica, mientras que sólo uno de los evaluadores expertos (5,6%) lo hizo.

Figura 3.

Distribución de frecuencias según concordancia entre evaluación clínica y presiones traqueales (n= 18).

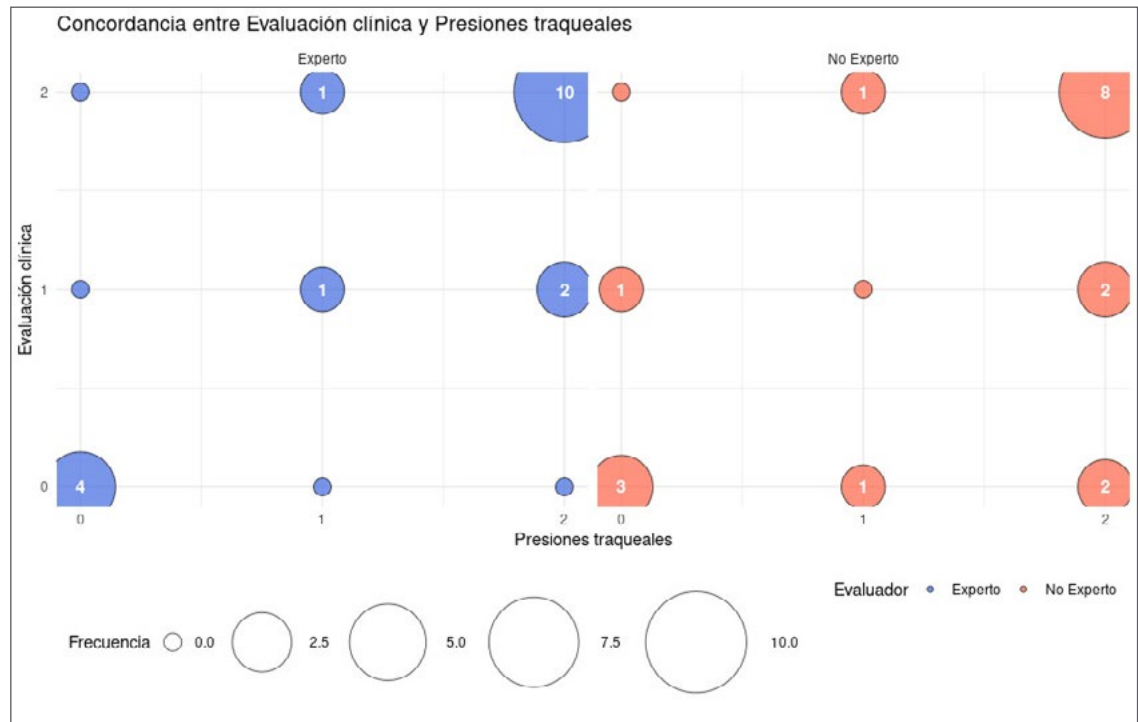


Tabla 5.

Variables clínicas basales y post oclusión por paciente.

ID	SpO2 (%)				FC (lpm)				FR (rpm)				Disnea (Borg modificada)			
	Experto		No experto		Experto		No experto		Experto		No experto		Experto		No experto	
	Basal	Post	Basal	Post	Basal	Post	Basal	Post	Basal	Post	Basal	Post	Basal	Post	Basal	Post
1	98	97	98	97	95	98	95	98	20	18	18	12	NE	NE	NE	NE
2	97	96	97	97	112	121	109	118	20	24	20	24	2	3	2	3
3	97	95	96	94	88	99	86	92	18	22	18	21	NE	NE	NE	NE
4	95	91	95	91	71	70	67	64	21	25	23	23	NE	NE	NE	NE
5	100	100	100	100	82	84	82	85	15	20	15	14	3	5	3	5
6	94	90	94	91	104	125	103	130	28	33	15	18	NE	NE	NE	NE
7	93	94	93	94	112	114	115	108	18	20	16	18	0	0	0	1
8	98	97	98	98	87	87	86	89	28	32	24	24	0	2	0	1
9	93	90	94	92	81	83	72	85	28	30	25	30	0	0	0	0.5
10	94	93	94	93	99	100	99	100	24	26	24	26	0	0	0	0
11	99	98	99	100	112	114	112	114	27	34	27	35	NE	NE	NE	NE
12	91	92	90	92	67	78	67	78	40	44	33	44	0.5	5	0.5	5
13	98	90	98	90	92	93	92	94	22	24	22	22	0	0	0	0
14	95	90	95	93	75	77	71	77	24	27	15	23	NE	NE	NE	NE
15	93	90	92	90	71	87	68	85	20	24	28	36	0	5	0	7
16	96	88	96	97	77	97	77	84	16	22	17	23	0	7	0	7
17	94	94	93	94	104	105	104	104	28	24	28	32	0	3	0	3
18	98	98	98	99	95	94	94	97	24	24	28	24	2	2	2	3
Media	95,7	93,5	95,6	94,5	90,2	95,8	88,8	94,5	23,3	26,3	22	24,9	4,1	5,4	4,1	5,6

Abreviaturas: ID: identificador de paciente; SpO₂: saturación periférica de oxígeno; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; NE: no evaluable.

Aclaraciones: Media: promedio de los datos; en el caso de los pacientes que no pudieron ser evaluados (NE), el promedio fue realizado dividiendo por el número de pacientes en quienes fue posible evaluar la Escala de Borg.

Discusión

Esta investigación se planteó con el objetivo de determinar la concordancia entre las decisiones terapéuticas tomadas a partir de una evaluación clínica y de la medición de las PT en el proceso de decanulación.

Los hallazgos revelaron una concordancia casi perfecta (κ 0,91) entre la decisión terapéutica tomada por el profesional experto y la correspondiente a la medición de las PT; y moderada (κ 0,42) entre el profesional no experto y las PT, lo cual concuerda con la hipótesis planteada.

Asimismo, los no expertos cambiaron su decisión con más frecuencia en comparación con los expertos (38,9% y 5,6%, respectivamente) una vez revelados los resultados de las PT.

López Jordi MC et al. establecen que el punto de partida del razonamiento clínico es la experiencia del profesional quien diagnostica gracias a un proceso de reconocimiento de patrones basados en experiencias pasadas para establecer un juicio.¹⁴

Esto podría explicar, en parte, los motivos por los cuales los no expertos cambiaron su decisión terapéutica cuando fueron informados de los resultados de las PT, ya que el razonamiento clínico tiene una curva de aprendizaje específica que depende de la experiencia del profesional. La medición objetiva podría asumir un papel fundamental en la toma de decisiones.

Bertrand et al. plantean que la desventaja de la auscultación pulmonar es su subjetividad y que se ve influenciada por la colaboración del paciente y por el ruido ambiental. El rendimiento de esta técnica es cuestionado ya que se ha reportado una pobre concordancia interevaluador frente a un mismo hallazgo auscultatorio.¹⁵ Si bien esta subjetividad también estaría presente durante la auscultación laríngea, la concordancia interevaluador en nuestro estudio fue sustancial (κ 0,78), lo que indicaría que esta no fue la razón de la discrepancia entre las decisiones terapéuticas tomadas por el evaluador experto y el no experto. La diferencia entre los resultados observados en nuestro estudio y los documentados por Bertrand podría deberse a que la auscultación pulmonar presenta múltiples categorías de ruidos agregados que podrían interferir en el diagnóstico auscultatorio. Por otro lado, la auscultación laríngea en pacientes traqueostomizados presenta menor cantidad de opciones diagnósticas respecto al flujo pericánula (conservado, estridor inspiratorio, estridor espiratorio o en ambos tiempos).

La concordancia del uso de músculos accesorios entre evaluadores fue mediana (κ 0,4), por lo que pudo haber contribuido esta variable clínica a la diferencia entre la decisión terapéutica tomada por GNoE y GE. Esta evaluación es subjetiva, compleja y no estandarizada para la población adulta, por lo que puede influir la experiencia del evaluador en su resultado.

Tobin et al. sostienen que los expertos identifican signos a partir del reconocimiento de patrones y la recuperación automática de conocimientos almacenados en su memoria durante la evaluación de la musculatura respiratoria y que sus decisiones se fundamentan más en la intuición que en el razonamiento, resultado de años de aprendizaje teórico-práctico en el ámbito clínico.¹⁶

Pozo et al. establecen que la diferencia entre novatos y expertos radica en que la pericia es un efecto de la práctica acumulada.¹⁷ López Jordi MC et al. reafirman esta teoría, estableciendo que una manera de resolver los problemas clínicos es mediante la identificación de patrones configurados a partir de experiencias pasadas.¹⁴

Nuestro estudio aborda un dilema clínico relevante centrado en el proceso de toma de decisiones terapéuticas. Destacamos dentro de sus fortalezas su diseño prospectivo y la detallada caracterización de los pacientes y evaluadores –con diferentes niveles de formación y experiencia– lo que facilita su reproducibilidad, la interpretación de sus resultados y su aplicabilidad clínica en contextos reales, así como para considerar posibles implicancias en la formación de profesionales y el desarrollo de protocolos institucionales. Por otro lado, la evaluación del cambio de decisión terapéutica de los evaluadores luego de conocer la medición objetiva de las PT nos permitió conocer el impacto de la incorporación de la manometría en la práctica diaria y enriquecer el proceso de toma de decisiones entre los no expertos.

Finalmente, estos hallazgos no solo tienen implicancias clínicas, sino también educativas y organizacionales: pueden guiar la formación de nuevos profesionales bajo un enfoque basado en evidencia y favorecer la implementación de protocolos institucionales que aseguren una práctica más homogénea, segura y reproducible; contemplando que, para aquellos profesionales con menor experiencia la medición de las PT, puede enriquecer la toma de decisiones terapéuticas.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones: en primer lugar, el evaluador no experto fue siempre el mismo, por lo que las decisiones terapéuticas reflejan su comprensión individual y están influenciadas por su propia curva de aprendizaje, por lo que la generalización de los resultados a otros profesionales no expertos -cuya curva de aprendizaje podría diferir- debe hacerse con cautela, ya que no se puede descartar un sesgo de selección. Desconocemos si haber incluido otros evaluadores no expertos con diferente formación podría haber influido en los resultados. Además, por el mismo motivo no se puede descartar el sesgo de medición que se produce cuando el evaluador tiene una tendencia sistemática a elegir una categoría (por ejemplo la intermedia). Sin embargo, en la Tabla 4, se puede observar que la dirección de la discordancia en quienes la decisión terapéutica tomada por el evaluador no experto no concuerda con la decisión basada en la medición de las PT difiere entre los pacientes. Segundo, durante la auscultación laríngea no fue contemplada la ausencia de pasaje de flujo ya que nos basamos en el protocolo de Johnson et al.,² siendo penalizada de igual manera que el estridor en ambos tiempos respiratorios. Ambas opciones representaban la situación más grave con respecto al pasaje de flujo por la vía aérea y la decisión terapéutica adecuada en ambas situaciones sería la reducción del diámetro de la cánula de TQT. Por último, aunque los evaluadores conocían los antecedentes clínicos de los pacientes, esto no habría afectado la decisión clínica, ya que aquellos que pudieran interferir con la permeabilidad o el flujo de la vía aérea fueron considerados criterios de exclusión, minimizando así el riesgo de sesgo.

En futuras investigaciones, sería interesante evaluar el manejo de las secreciones por parte del paciente que es un dato relevante a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Además, realizar seguimiento de los pacientes en los cuales la decisión terapéutica ha sido basada en las diferentes herramientas o formas de medición aportaría información útil para la práctica clínica. Finalmente, explorar la influencia de los músculos accesorios y la auscultación laríngea en la toma de decisiones basada en la evaluación clínica y semiológica es un área de investigación aún poco explorada, pero de gran potencial.

Conclusión

Este estudio demuestra que la evaluación clínica de un profesional experto presenta una concordancia casi perfecta con la medición objetiva de las PT respecto a la toma de decisiones terapéuticas en pacientes en proceso de decanulación; mientras que, para los profesionales no expertos, esta herramienta se vuelve fundamental complementando su evaluación clínica y equiparando los resultados con los evaluadores expertos en la toma de decisiones.

Agradecimientos: Jefaturas de Servicios intervinientes: Alejandro Midley, María Mercedes Pozzo, Nicolas Roux, Susana Bauque, Hernan Michelangelo, Jorge Sinner.

Asesoría en investigación del servicio de Kinesiología: Marcia Kramer, Juan Pablo Gil, Silvina Perales. Área de Investigación No Patrocinada, Secretaría de Investigación de la Universidad Hospital Italiano.

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

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el tema de esta publicación ni con los instrumentos de medición utilizados.

Declaración de cumplimiento ético: el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética #6577 y la Dirección del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Contribuciones de los autores: SB: conceptualización, conservación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición. MS: conceptualización, conservación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, software, visualización, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición. MBV: conceptualización, conservación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, supervisión, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición. CL: conceptualización, conservación de datos, metodología, supervisión, validación, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición. MB, EM, ZZ: conservación de datos, análisis formal, software, visualización, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición. CG: conceptualización, conservación de datos, metodología, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición. ST: análisis formal, metodología, software y redacción - revisión y edición. SDE: conceptualización, análisis formal, metodología, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición. Investigadores participantes: PE: conceptualización, recursos, redacción - revisión y edición. PC, JS, JCM, SP: investigación, redacción - revisión y edición.

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

Referencias

1. Lichtman SW, Birnbaum IL, Sanfilippo M, Pellicone JT, Damon WJ, King ML. Effect of a tracheostomy speaking valve on secretions, arterial oxygenation, and olfaction: a quantitative evaluation. *J Speech Lang Hear Res* 1995;38(3):549-555. <https://doi.org/10.1044/jsr.3803.549>
2. Johnson DC, Campbell SL, Rabkin JD. Tracheostomy tube manometry: evaluation of speaking valves, capping and need for downsizing. *Clin Respir J* 2009;3(1):8-14. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2008.00100.x>
3. Gao C, Zhou L, Wei C, Hoffman MR, Li C, Jiang JJ. The evaluation of physiologic decannulation readiness according to upper airway resistance measurement. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(4):535-40. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.07.005>
4. Martin KA, Sataloff RT, Rosen CA. Reply: Speaking Valve Placement: Use Manometry and Downsizing. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(11):1928-9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202106-670ED>
5. Li J, Pérez A, Schehl J, Albers A, Husain IA. La asociación entre la permeabilidad de las vías respiratorias superiores y la tolerancia a la prueba de la válvula fonatoria para pacientes con traqueotomía: un estudio clínico retrospectivo y un estudio in vitro. *Am J Speech Lang Pathol* 2021;30(4):1728-36. https://doi.org/10.1044/2021_ajslp-20-00331
6. Silva GA, Cámpora H, Muñoz AC, Dinamarca Díaz N, Navarrete-Contreras P, Vazquez Bet al. Decanulación del paciente traqueostomizado: diferentes escenarios, estrategias y recomendaciones. *Rev Am Med Resp* 2025;25:47-58. <https://doi.org/10.56538/ramr.DFVM1468>
7. Corredor C, Quiroga-Santamaría P, Landínez-Parra NS. Proceso de cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. *Rev Fac Med*. 2013;61:441-8.
8. Bosso M, Lovazzano P, Plotnikow GA, Setten M. Cánulas de traqueostomía para adultos, selección y cuidados: revisión bibliográfica. *Rev Arg Ter Int* 2014;31(1).
9. Gogniat E, Fredes S, Tiribelli N, Setten M, Rodrigues La Moglie R, Plotnikow G et al. Definición del rol y las competencias del kinesiólogo en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Arg Ter Int*. 2018;35(4).
10. Sánchez-Cardona Y, Orozco-Duque A, Roldán-Vasco S. Characterization and classification of cervical auscultation signals acquired with stethoscope for automatic detection of swallowing sound. *Rev Mex Ing Biomed* 2018;39(2):205-16. <https://doi.org/10.17488/RMIB.39.2.6>
11. Fajardo RC, Pulido RMA. Validez y confiabilidad de la escala de esfuerzo percibido de Borg. *Enseñanza Investig Psicol* 2009;14(1):169-77.
12. Norman GR, Streiner DL. Biostatistics: the bare essentials. 3rd ed. Hamilton: BC Decker; 2008.
13. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-74. <https://doi.org/10.2307/2529310>
14. López J, Gómez AC. El razonamiento clínico con enfoque didáctico. *InterCambios. Dilemas y transiciones de la Educación Superior*. 2020;7(2):16-25.
15. Bertrand ZF, Segall KD, Sánchez DI, Bertrand NP. La auscultación pulmonar en el siglo 21. *Rev Chil Pediatr* 2020;91(4):500-6. <https://doi.org/10.32641/rchped.v91i4.1465>
16. Tobin MJ. Why physiology is critical to the practice of medicine: a 40-year personal perspective. *Clin Chest Med* 2019;40(2):243-57.
17. Pozo JI. Teorías cognitivas del aprendizaje. 9.a ed. Madrid: Morata; 2006.

RECIBIDO:
23 mayo 2025
APROBADO:
3 octubre 2025

Midiendo el sueño: el papel del IMC, circunferencia de cuello y sexo en la severidad de la apnea obstructiva del sueño

Measuring Sleep: the Role of BMI, Neck Circumference and Sex in the Severity of Obstructive Sleep Apnea

Milicen Ruiz¹ , Alina Fernandez-Genao² , Camila M. Martínez-Marte² , Gabriel Smester³ 

¹IDA Healthcare Center, Santo Domingo, República Dominicana

²Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana

³Centro de Diagnóstico y Medicina Avanzada, Santo Domingo, República Dominicana

Resumen

Introducción: La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio asociado a complicaciones cardiovasculares, metabólicas y deterioro en la calidad de vida. El índice de masa corporal (IMC), la circunferencia del cuello (CC) y el sexo se han relacionado con el riesgo y la severidad de la enfermedad. Sin embargo, en la República Dominicana existe escasa información que describa estas asociaciones en su población.

Objetivo: Evaluar la relación entre el IMC, la CC y el sexo con la severidad de la AOS, determinada mediante el índice de apnea-hipopnea (IAH) y el índice de desaturación de oxígeno (IDO).

Métodos: Se realizó un estudio transversal en adultos con sospecha de AOS, evaluados con polisomnografía domiciliaria. Se recolectaron datos sociodemográficos, antropométricos y parámetros de sueño. Se utilizaron análisis de correlación de Pearson y modelos de regresión logística para determinar las asociaciones entre variables.

Resultados: La edad media de los participantes fue de 54 años, predominando el sexo masculino (68,8%), y la AOS severa (39,1%). Se encontró una correlación positiva moderada entre el IMC y el IAH al 3% ($r=0,433$, $p<0,001$) y al 4% ($r=0,419$, $p<0,001$). La CC mostró una correlación positiva más débil. Por cada unidad de incremento en el IMC, el riesgo de AOS grave aumentó en un 12% ($p<0,001$). Se observaron diferencias por sexo, con mayor prevalencia de AOS severa en hombres.

Conclusiones: El IMC constituye un predictor relevante de severidad en la AOS, especialmente en sus formas graves, en la población dominicana.

Palabras clave: apnea obstructiva del sueño; índice de masa corporal; polisomnografía; modelos logísticos.

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a respiratory disorder associated with cardiovascular, metabolic complications and impairment of the quality of life. Body mass index (BMI), neck circumference (WC) and sex have been directly related to the risk and severity of the disease. However, in the Dominican Republic there is little information describing these associations in its population.

Objective: To evaluate the relationship between BMI, CC and sex with OSA severity as determined by the apnea-hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI).

Methods: A cross-sectional study was conducted in adults with suspected OSA, evaluated with home polysomnography. Sociodemographic, anthropometric data and sleep parameters were collected. Pearson correlation analysis and logistic regression models were used to determine associations between variables.

Results: The mean age of the participants was 54 years, predominantly male (68.8%), and severe OSA (39.1%). A moderate positive correlation was found between BMI and AHI at 3% ($r=0.433$, $p<0.001$) and 4% ($r=0.419$, $p<0.001$). CC showed a weaker positive correlation. For each unit increase in BMI, the risk of severe OSA increased by 12% ($p<0.001$). Sex differences were observed, with higher prevalence of severe OSA in men.

Conclusions: BMI constitutes a relevant predictor of severity in OSA, especially in its severe forms, in the Dominican population.

Key words: obstructive sleep apnea; body mass index (BMI); polysomnography; logistic models.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno del sueño caracterizado por la cesación repetida, completa o parcial de la respiración, a pesar del esfuerzo respiratorio, debido al colapso de los tejidos blandos en la vía aérea. Los pacientes presentan episodios de apnea, ronquidos y sensación de ahogamiento que resultan en un sueño no reparador y somnolencia diurna excesiva.¹ Los datos disponibles sugieren que aproximadamente mil millones de personas en todo el mundo están afectadas por la AOS, y se ha descubierto una relación positiva entre el envejecimiento y la gravedad de la enfermedad.² La AOS se ha asociado con un mayor riesgo y peores desenlaces en enfermedades cardiovasculares y metabólicas, así como complicaciones en procedimientos quirúrgicos y el uso de medicamentos.³ Más allá de las implicaciones negativas para la salud y calidad de vida del individuo, la AOS también representa una carga económica y de salud pública, con un costo estimado en los miles de millones de dólares anualmente en los Estados Unidos, estos comparándose con gastos atribuidos a enfermedades como el asma y la diabetes Mellitus.⁴

La obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo importante en el desarrollo de la apnea obstructiva del sueño (AOS), al contribuir al estrechamiento de la vía aérea superior.⁵ Estudios como el de Fattal et al.⁶ han demostrado que por cada punto reducido en el índice de masa corporal (IMC), el índice de apnea-hipopnea (IAH) disminuye en un 6,2%, lo que refuerza la asociación entre el exceso de peso y la severidad de la enfermedad. Asimismo, la circunferencia del cuello (CC) ha sido reconocida como un predictor independiente de AOS, dado que un mayor diámetro cervical puede reflejar una vía aérea más estrecha y compleja.⁵ Investigaciones en distintas regiones han propuesto valores de corte específicos para la CC, sugiriendo la necesidad de establecer parámetros adaptados a las características antropométricas de cada población.⁷

En la República Dominicana, existe una limitada caracterización clínica y antropométrica de los pacientes con AOS. Comprender mejor el perfil de estos pacientes permitiría implementar estrategias diagnósticas y terapéuticas más personalizadas. En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la relación entre la circunferencia del cuello, el IMC y el sexo con la gravedad de la AOS, medida por el IAH y el índice de desaturación de oxígeno (IDO). Además, se busca determinar el valor predictivo del IMC en la clasificación de la severidad del trastorno según el sexo.

Métodos

Diseño y participantes

Se realizó un estudio transversal entre marzo de 2022 y noviembre de 2024, siguiendo las directrices de la declaración STROBE para estudios transversales. Se utilizó un muestreo no proba-

bilístico por conveniencia, incluyendo todos los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio. Se obtuvieron datos de los informes de polisomnografía de pacientes remitidos para una prueba ambulatoria de apnea del sueño en el hogar. Todos los pacientes evaluados tenían 18 años o más y cumplían con los criterios para la evaluación mediante estudio del sueño. Solo se incluyeron aquellos individuos que realizaron la prueba y dieron su consentimiento para participar. Se excluyeron del análisis aquellos que no cumplían con los criterios diagnósticos para apnea obstructiva del sueño.

Métodos y técnicas

Antes de la prueba del sueño, cada participante debía completar un cuestionario que incluía características sociodemográficas y la escala de somnolencia de "Epworth", además de mediciones de la circunferencia del cuello e índice de masa corporal.

Posteriormente, los pacientes se sometieron a una prueba del sueño en casa utilizando los dispositivos Z Machine Synergy (79 participantes) o Itamar Medical WatchPAT modelo 300 (86 participantes), siguiendo los criterios establecidos por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) basados en las últimas guías clínicas publicadas en 2024. No se interrumpió la administración de medicamentos durante la prueba. El punto de corte del índice de apnea-hipopnea fue similar al de otros estudios basados en población, con un punto de corte de ≥ 5 eventos/hora, reportándose con desaturaciones de oxígeno del 4% y complementado con el índice de desaturación de oxígeno al 3%.⁸

El Z Machine Synergy documenta la actividad del sueño registrando señales fisiológicas desde su hardware electroencefalográfico (EEG) integrado, sensores respiratorios y de posición corporal. Por otra parte, el Itamar Medical WatchPAT utiliza un sistema basado en la tonometría arterial periférica que, mediante un algoritmo exclusivo del dispositivo, permite determinar las etapas del sueño del paciente y elaborar un EEG o hipnograma equivalente, con una tasa de éxito del 98%; método aprobado previamente en las guías clínicas HSAT de la AASM en 2014. Adicionalmente, ambos dispositivos proporcionan información relevante, incluyendo: apnea central/hipopnea por hora, ronquidos y posición corporal, oxígeno y frecuencia cardíaca, estadísticas de ronquidos, etapas del sueño, índices respiratorios y escalas de severidad del IAH.

Para establecer el diagnóstico se tomaron en cuenta los siguientes criterios, similares a los utilizados en proyectos previamente aprobados y publicados: número de episodios obstructivos registrados (incluyendo índice de apnea/hipopnea y eventos respiratorios que pueden provocar despertares), polisomnografía con más de 15 eventos por hora o, en este estudio, más de 5 episodios por hora en pacientes con síntomas clínicos sugerentes de AOS (despertares, somnolencia diurna, sueño no reparador, ronquidos fuertes o interrupciones en la respiración). Posteriormente, se clasificó según el Índice de Perturbación Respiratoria (RDI) como leve para $RDI \geq 5$ y < 15 , moderado para $RDI \geq 15$ y ≤ 30 , y severo para $RDI > 30$ /hora.⁹

Variables

Se evaluaron las características sociodemográficas (edad y sexo), las mediciones antropométricas, la somnolencia diurna, los parámetros de la polisomnografía, el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño junto a su escala de severidad.

El IMC se calculó dividiendo el peso del individuo en kilogramos por la altura en metros al cuadrado y se interpretó siguiendo las clasificaciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), considerando un valor de 25 o más como obesidad.¹⁰ La CC se midió en pulgadas utilizando una cinta métrica. La somnolencia diurna se evaluó mediante la Escala de Somnolencia de Epworth, un cuestionario en el cual se evalúa de manera subjetiva la somnolencia diurna por medio de preguntas que se puntúan del 0-3 y determina la probabilidad del individuo de quedarse dormido mientras realiza ocho actividades diferentes cotidianamente. La suma de las puntuaciones puede oscilar entre 0-24 puntos, distribuida de la siguiente manera: somnolencia

diurna baja (0-5 puntos), somnolencia diurna elevada (6-10 puntos), somnolencia diurna excesiva leve (11-12 puntos), somnolencia diurna excesiva moderada (13-15 puntos), somnolencia severa (16-24 puntos). Durante el estudio, puntuaciones mayores a 10 fueron consideradas como grados variables de somnolencia diurna.¹¹

Los parámetros del estudio de polisomnografía incluyeron el tiempo total de sueño, el porcentaje de sueño REM; el IAH, que representa el número promedio de apneas e hipopneas que una persona presenta durante una hora de sueño; el índice de desaturación de oxígeno (IDO) que mide la frecuencia con la que los niveles de oxígeno en sangre disminuyen al menos un 3% durante el sueño; y el tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (WASO) que mide el tiempo que una persona permanece despierta después de quedarse dormida inicialmente.

El diagnóstico y la clasificación de severidad de la AOS se realizaron de acuerdo con los criterios de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM). Un IAH de 5 o más se consideró diagnóstico, con la severidad categorizada como: Leve: IAH de 5 a 14, Moderado: IAH de 15 a 29 y Severo: IAH mayor a 30.¹² Para la clasificación de la gravedad de la AOS, se empleó el IAH definido con criterio de desaturación $\geq 3\%$.

Métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics, estableciendo un nivel de significancia de $p < 0,05$ para todas las pruebas. Inicialmente, se llevó a cabo un análisis descriptivo para caracterizar a la población, utilizando estadísticas de resumen (media, desviación estándar) para variables continuas y frecuencias con porcentajes para variables categóricas. Antes de los análisis inferenciales, se evaluó la normalidad de las variables continuas mediante la prueba de Shapiro-Wilk e inspección de gráficos Q-Q.

Para los análisis bivariados, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes y la prueba de Chi-cuadrado para comparar las diferencias entre sexos, verificando el supuesto de homogeneidad de varianzas para la prueba t. Adicionalmente, se empleó la correlación de Pearson para evaluar la asociación lineal entre las variables predictoras continuas (IMC, CC) y los índices de severidad también continuos (IAH, IDO).

El enfoque principal fue un modelo de regresión logística ordinal para predecir la probabilidad de pertenecer a las categorías de severidad ordenadas (Leve, Moderado, Severo). El ajuste del modelo se realizó mediante un método de selección por pasos (stepwise), que añade predictores con $p < 0,05$ y elimina aquellos con $p > 0,10$. Como resultado, el modelo final conservó únicamente el IMC y el sexo como predictores significativos. Se verificaron los supuestos del modelo, evaluando la ausencia de multicolinealidad con el factor de inflación de la varianza ($VIF < 5$) y asumiendo el cumplimiento del supuesto de probabilidades proporcionales.

Resultados

Se realizaron 163 pruebas de apnea del sueño, de las cuales 25 no cumplían los criterios para el diagnóstico de AOS. En consecuencia, se incluyeron en el estudio 138 individuos. La edad media de los participantes era de 54 años y el 68,8% de la muestra eran hombres. (Tabla 1)

Tabla 1.

Características basales de los participantes.

	No (%)
Sexo (n=138)	
Hombres	95 (68,8)
Mujeres	43 (31,2)
Obesidad (n=136)	
Obeso	70 (50,7)
No obeso	66 (47,8)
Severidad del AOS (n=138)	
Leve	37 (26,8)
Moderado	47 (34,1)
Severo	54 (39,1)
Escala de Epworth (n=138)	
Somnolencia diurna baja (normal)	21 (15,2)
Somnolencia diurna elevada (normal)	22 (15,9)
Somnolencia diurna excesiva leve	8 (5,8)
Somnolencia diurna excesiva moderada	6 (4,3)
Somnolencia severa	6 (4,3)
Medidas antropométricas	
	X (DS)
Circunferencia de cuello (pulgadas)	16,33 (1,57)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30,80 (6,34)
Parámetros del sueño	
	X (DS)
REM sleep (%)	
IAH 3%	48 (24,40)
IAH 4%	17,83 (14,91)
IDO 3	26,81 (21,17)
IDO 4%	15,36 (12,87)
WASO	33,02 (22,10)
Tiempo de sueño (minutos)	421,29 (98,48)

AOS: Apnea obstructiva del sueño; IHA: Índice Apnea-Hipopnea, IDO: Índice de desaturación de oxígeno; WASO: Tiempo de vigilia tras el inicio del sueño.

En cuanto a las medidas antropométricas, la circunferencia media del cuello de los participantes era de 16,33 pulgadas. La mitad de la muestra tenía un IMC que indicaba obesidad o superior, mientras que el 34,8% estaba clasificado como sobrepeso. En cuanto a la somnolencia diurna, el 15,9% de los participantes presentaba una somnolencia diurna elevada y el 14,5% una somnolencia excesiva (5,8% leve, 4,3% moderada y 4,3% severa). En cuanto a la gravedad de la AOS, la mayoría de la muestra presentaba AOS severa (39,1%), seguida de casos moderados (34,1%) y leves (26,8%).

La duración del sueño de los participantes osciló entre 2 horas y 23 minutos, y 11 horas y 22 minutos, con una media del 28,5% del tiempo total de sueño dedicado al sueño REM. En promedio, los participantes experimentaron 30 apneas e hipopneas por hora de sueño que provocaron al menos un descenso del 3% en la saturación de oxígeno (AHI 3%), y 17,82 eventos por hora en los que la respiración se interrumpió de forma significativa, provocando una desaturación

de oxígeno del 4% o superior (AHI 4%). Además, hubo una media de 26,8 eventos de desaturación por hora con una caída del 3% en la saturación de oxígeno (IDO 3%), y 15,4 eventos por hora con una caída del 4% en la saturación de oxígeno (IDO 4%). La media de tiempo despierto tras el inicio del sueño (Wake After Sleep Onset, WASO) fue de 33,02 minutos, lo que refleja la cantidad media de tiempo pasado despierto tras quedarse dormido inicialmente.

Correlaciones variables predictoras e IAH/ODI

Se realizó un análisis de correlación de Pearson para examinar las relaciones entre el Índice de Apnea-Hipopnea (IAH) y variables predictoras como el IMC, la circunferencia del cuello y el sexo. En cuanto al IMC, tanto el IAH al 3% como el IAH al 4% se correlacionaron positivamente. En concreto, el IAH al 3% mostró una correlación positiva moderada con el IMC ($r = 0,433$, $p < 0,001$), y el IAH al 4% también mostró una correlación similar ($r = 0,419$, $p < 0,001$), lo que sugiere que un IMC más elevado se asocia con valores de IAH más elevados para ambos umbrales. (Tabla 2)

Tabla 2.

Matriz de correlación entre variables clínicas y antropométricas.

	IHA 3%	IHA 4%	IDO 3%	IDO 4%	IMC	CC
IHA 3%	1	.974**	.955**	.946**	.433**	.428*
IHA 4%	.974**	1	.974**	.941**	.419**	.272*
IDO 3%	.955**	.974**	1	.949**	.478**	.434*
IDO 4%	.946**	.941**	.949**	1	.389**	.248*
IMC	.433**	.419**	.478**	.389**	1	.444**
CC	.428*	.272*	.434*	.248*	.444**	1

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

$p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**)

IHA: Índice Apnea-Hipopnea, IDO: Índice de Desaturación de Oxígeno; IMC: Índice de Masa Corporal; CC: Circunferencia de Cuello.

En cuanto a la circunferencia del cuello, el IAH 3% mostró una correlación positiva moderada ($r = 0,428$, $p = 0,037$), mientras que el IAH 4% tuvo una correlación más débil, pero aún significativa ($r = 0,272$, $p = 0,030$). Estos resultados indican que la circunferencia del cuello está moderadamente asociada con el IAH 3%, pero la relación se debilita para el IAH 4%.

De forma similar, realizamos la misma comparación con el índice de desaturación de oxígeno (IDO). Se halló una correlación positiva moderada entre el IMC y el IDO 3% ($r = 0,478$; $p < 0,001$) y el IDO 4% ($r = 0,389$; $p < 0,001$), lo que indica que un IMC más elevado se asocia con valores de IDO más elevados en ambos umbrales. Por el contrario, la circunferencia del cuello mostró una correlación más débil con el ODI, con una asociación moderada para el ODI 3% ($r = 0,434$, $p = 0,034$) y una correlación débil para el ODI 4% ($r = 0,248$, $p = 0,048$), lo que sugiere que, aunque la circunferencia del cuello está algo relacionada con el ODI, la relación es menos pronunciada en comparación con el IMC.

Relación IMC y sexo con gravedad de la AOS

Para examinar la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y sexo, con la gravedad de la apnea obstructiva del sueño (AOS), se llevó a cabo un modelo de regresión logística multinomial. El análisis reveló que un mayor IMC se asociaba con una mayor probabilidad de estar en una categoría de AOS más severa, en relación con la AOS leve. (Tabla 3) Específicamente, se observó que por cada aumento de 1 unidad en el IMC, las probabilidades de ser clasificado en una categoría más grave de AOS aumentan en un 12%, lo que muestra una relación estadísticamente significativa (OR = 1,12, IC95%: 1,06–1,18; $p < 0,001$).

Tabla 3.

Resultados del modelo de regresión logística ordinal para la severidad de apnea obstructiva del sueño (AOS).

Variable	B (Estimado)	OR (Exp(B))	IC 95%	Valor p
IMC	0,111	1,12	1,06 – 1,18	< ,001
Sexo (masculino)	0,695	2,00	1,00 – 3,99	,050

Pearson $\chi^2 = 243.289$, $p = ,325$

Pseudo-R² de Nagelkerke= 0,158

Por otro lado, se evidenció que el sexo masculino tiene aproximadamente el doble de probabilidades de presentar una mayor severidad de OSA comparado con el sexo femenino, con significancia marginal ($p=0,05$). El pseudo-R² de Nagelkerke fue de 0,158, lo que indica que aproximadamente el 15,8% de la varianza de la variable dependiente (severidad de la OSA) fue explicada por el modelo, sugiriendo que otros factores no incluidos en el modelo también podrían estar influyendo en el resultado.

Diferencias entre sexos

Al examinar las diferencias en la gravedad de la AOS y las posibles variables predictoras (IMC, circunferencia de cuello) entre los grupos de hombres y mujeres, observamos variaciones notables. Entre los hombres, la mayoría (47,4%) presentaba AOS grave, mientras que la enfermedad leve era más prevalente en las mujeres, afectando al 32,6% de la cohorte femenina.

En cuanto a las variables predictoras, la circunferencia media del cuello fue de 17,05 pulgadas en los hombres frente a 14,86 pulgadas en las mujeres, lo que indica una diferencia significativa entre los grupos ($p<0,001$). En cuanto al IMC, ambos sexos mostraron distribuciones similares, con una media de 30,9 kg/m² en los hombres y de 30,6 kg/m² en las mujeres. (Tabla 4)

Tabla 4.

Diferencias en parámetros antropométricos y severidad de la AOS entre sexos.

	Sexo	
	Masculino No (%)	Femenino No (%)
Severidad de la AOS (n=138)		
Leve	23 (24,2%)	14 (32,6%)
Moderado	27 (28,4%)	20 (28,4%)
Severo	45 (47,4%)	9 (20,9%)
TOTAL	95 (100%)	43 (100%)
		$p=0,012$
	Masculino X (DE)	Femenino X (DE)
Circunferencia de cuello (cm)	17,05 (1,21)	14,86 (1,15)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30,9 (6,37)	30,59 (6,31)

AOS: Apnea obstructiva del sueño

Discusión

Los hallazgos de este estudio concuerdan con la literatura reciente en cuanto a las características demográficas y clínicas de los pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS). En nuestra muestra, predominó el sexo masculino (68,8%) con una edad media de 52 años, similar a lo

reportado por Amado Garzón et al.⁷ en Colombia, donde el 58% de los pacientes eran hombres con una edad promedio de 59 años. La mayor prevalencia en varones también ha sido documentada en estudios egipcios y asiáticos, donde supera el 60–80%.¹³

Respecto a la distribución por severidad de AOS, se observó un predominio de la forma severa (39,1%), comparable a lo reportado por Gharib y Loza,¹³ quienes encontraron un 58% de AOS severa en su cohorte. Además, Fabozzi et al.¹⁴ señalaron que la prevalencia en mujeres aumenta postmenopausia, duplicando el riesgo de AOS, posiblemente relacionado con cambios hormonales que afectan el tono muscular de la vía aérea.

En cuanto a las medidas antropométricas, la circunferencia media del cuello en hombres fue de $17,05 \pm 1,2$ pulgadas, y en mujeres de $14,86 \pm 1,1$ pulgadas, en línea con Amado Garzón et al.,⁷ quienes identificaron puntos de corte de riesgo a partir de 17 pulgadas en hombres y 16 pulgadas en mujeres. Asimismo, Asad et al.¹⁵ reportaron cifras similares en su población pakistaní.

El índice de masa corporal (IMC) promedio en ambos sexos superó los 30 kg/m², dato consistente con Fabozzi et al.¹⁴ y Messineo et al.,¹⁶ quienes también confirmaron la asociación positiva entre IMC y severidad de AOS. Además, concluyeron que cada incremento de un punto en el IMC se asocia a un aumento del 14% en el índice apnea-hipopnea (IAH) y que un aumento del 10% en peso eleva seis veces el riesgo de AOS moderada a severa.¹⁶ Esta relación también fue corroborada en poblaciones de veteranos por Fattal et al.,⁶ quienes establecieron que una reducción de un punto en el IMC reduce el IAH en 6-7%.

El análisis de correlación en nuestro estudio mostró que el IMC se asocia de manera significativa con el índice de desaturación de oxígeno (IDO) al 3% y 4%, hallazgo compatible con lo descrito por Tan et al.,¹⁷ quienes reportaron una correlación positiva entre el IMC y el IDO al 4% en una cohorte de más de 1.400 pacientes. Aunque la relación entre la circunferencia de cuello y el IDO fue débil en nuestro estudio, estudios como el de Reddy et al.¹⁸ han documentado asociaciones significativas entre ambas variables.

Asimismo, los resultados de nuestro estudio indican que el índice de masa corporal (IMC) se asocia positivamente con la gravedad de la apnea obstructiva del sueño (AOS), siendo esta relación estadísticamente significativa únicamente en la categoría de AOS severa. Este hallazgo es consistente con estudios recientes que han reportado una fuerte asociación entre el incremento del IMC y una mayor probabilidad de presentar AOS severa, mientras que la relación con las formas leves o moderadas suele ser más variable o débilmente significativa.^{19,20} Por ejemplo, Hsing et al.¹⁹ encontraron que pacientes obesos presentaban significativamente mayor gravedad de AOS que pacientes no obesos, y que el IMC se correlacionaba positivamente con los índices de apnea-hipopnea. Estos hallazgos coinciden con lo observado en nuestra muestra, donde el riesgo de tener AOS severa incrementaba en un 15% por cada unidad de aumento en el IMC. Estos resultados refuerzan la importancia del control del peso corporal en la prevención y manejo de la AOS, especialmente en sus formas más graves, y sugieren la necesidad de estudios futuros que incluyan variables adicionales y tamaños muestrales mayores para esclarecer su impacto en los distintos grados de severidad.

Este estudio aporta al conocimiento sobre los determinantes antropométricos de la AOS en una población poco explorada, utilizando dispositivos validados por la AASM y criterios diagnósticos actualizados. Se integraron medidas objetivas y subjetivas, y se aplicó un análisis estadístico robusto que fortalece la validez de los hallazgos. Sin embargo, se reconocen algunas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. El sesgo de selección derivado de incluir únicamente pacientes con sospecha clínica de AOS podría haber condicionado una sobreestimación de la prevalencia y de la fuerza de asociación de los determinantes antropométricos, al excluir a sujetos asintomáticos o con manifestaciones atípicas. Asimismo, la ausencia de control de factores como el consumo de alcohol, el tabaquismo y la presencia de comorbilidades introduce la posibilidad de variables de confusión que pueden haber influido en la magnitud y dirección de las asociaciones encontradas. A pesar de estas limitaciones, el carácter exploratorio del estudio aporta información valiosa y sienta las bases para investigaciones futu-

ras. En este sentido, sería recomendable reclutar poblaciones más amplias y representativas, incluir sujetos sin sospecha clínica, y aplicar estrategias de control más rigurosas para factores de riesgo y comorbilidades relevantes. Además, la implementación de diseños longitudinales permitiría establecer con mayor solidez relaciones temporales y causales.

Conclusión

La presente investigación confirma que tanto el IMC como la CC se asociaron de manera positiva con la severidad de la AOS en la población evaluada, siendo esta relación más consistente y significativa para el IMC, especialmente en los casos de AOS severa. Asimismo, se identificaron diferencias notables entre sexos, con una mayor prevalencia de AOS severa en hombres, lo que coincide con hallazgos previos en distintas poblaciones. Estos resultados refuerzan la relevancia de incluir mediciones antropométricas simples como el IMC y la CC dentro de las estrategias de tamizaje y valoración inicial de pacientes con sospecha de AOS, particularmente en contextos donde el acceso a estudios polisomnográficos puede estar limitado. Finalmente, se destaca la necesidad de realizar estudios prospectivos con mayor tamaño muestral y variables adicionales, que permitan definir con mayor precisión los factores predictivos y su impacto en los diferentes grados de severidad de la enfermedad.

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.

Declaración de cumplimiento ético: todos los participantes incluidos fueron adultos y dieron su consentimiento informado para el uso de su información clínica con fines científicos. Previo al análisis, los datos fueron anonimizados, garantizando la confidencialidad y la protección de la privacidad de los participantes. La investigación se desarrolló conforme a la Declaración de Helsinki.

Contribuciones de los autores: MMRL: conceptualización; metodología; investigación; curaduría de datos; análisis formal; redacción del borrador original; revisión y edición; supervisión. GSL: metodología; investigación; análisis formal; validación; revisión y edición del manuscrito. AFG: investigación; adquisición de datos; análisis formal; redacción del borrador original, curaduría de datos; revisión y edición del manuscrito. CMM: investigación; curaduría de datos; visualización; revisión y edición del manuscrito. Todos los autores cumplen con los criterios de autoría establecidos por el ICMJE y aprobaron la versión final del manuscrito.

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

Referencias

1. Halani V. Obstructive Sleep Apnea (OSA). Medscape; 2025. [Internet]. [Consultado 22 May 2025]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/295807-overview>
2. Zasadzinska-Stempniak K, Zajackiewicz H, Kukwa A. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the Young Adult Population: A Systematic Review. *J Clin Med* 2024;13(5):1386. <https://doi.org/10.3390/jcm13051386>
3. Mayo Clinic Staff. Sleep apnea. Mayo Clinic; 2023. [Internet]. [Consultado 22 May 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631>
4. Faria A, Allen AH, Fox N, Ayas N, Laher I. The public health burden of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci* 2021;14(3):257-265. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200111>
5. Yayan J, Rasche K. A Systematic Review of Risk factors for Sleep Apnea. *Prev Med Rep* 2024;42:102750. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2024.102750>
6. Fattal D, Hester S, Wendt L. Body weight and obstructive sleep apnea: a mathematical relationship between body mass index and apnea-hypopnea index in veterans. *J Clin Sleep Med* 2022;18(12):2723-2729. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10190>
7. Amado Garzon SB, Muñoz-Velandia OM, Ruiz AJ, Hidalgo Martínez P, Otero L. Cut-off points of neck and waist circumference as predictors of obstructive sleep apnea in the Colombian population: a comparison with polysomnography. *Sao Paulo Med J* 2023;142(3):e2022415. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2022.0415.r2.310523>
8. Lloyd RM, Crawford T, Donald R, Gray DD, Healy WJ, Junna MR. Quality measure for screening for adult obstructive sleep apnea by primary care providers: 2024 update after measure maintenance. *J Clin Sleep Med* 2024;20(11):1819-1822.

<https://doi.org/10.5664/jcsm.11294>.

9. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
10. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2025. [Internet]. [Consultado 22 May 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
11. Epworth Sleepiness Scale. About the ESS. [Internet]. [Consultado 18 Ago 2025]. Disponible en: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>
12. American Academy of Sleep Medicine (AASM). Obstructive Sleep Apnea [Internet]. [Consultado 22 May 2025]. Disponible en: <https://aasm.org/resources/factsheets/sleepapnea.pdf>
13. Gharib A, Loza S. Correction: Factors affecting the severity of the apnea-hypopnea index: a retrospective study on 838 Egyptian patients diagnosed with obstructive sleep apnea. *Egypt J Bronchol* 2024;18(82).
14. Fabozzi A, Pasqualotto F, Laguardia M, Natuzzi PF, Capone R, Steffanina A et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study. *Sleep Breath* 2024;28(4):1645-50. <https://doi.org/10.1007/s11325-024-03052-x>
15. Asad F, Moin M, Ubedullah, Rehman SU, Rehman FU. Relationship of Neck Circumference and Obstructive Sleep Apnea: A Cross-sectional Study in Pakistani Population. *J Pharm Res Int* 2022;34(44A):47-53. <https://doi.org/10.9734/jpri/2022/v34i44A36333>
16. Messineo L, Bakker JP, Cronin J, Yee J, White DP. Obstructive sleep apnea and obesity: A review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments. *Sleep Med Rev* 2024;78:101996. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2024.101996>
17. Tan J, Chen W, Yu D, Peng T, Li C, Lv K. Artificial Intelligence Screening Tool for Obstructive Sleep Apnoea: A Study Based on Outpatients at a Sleep Medical Centre. *Nat Sci Sleep* 2025;17:425-34. <https://doi.org/10.2147/NSS.S503124>
18. Reddy S, Koul PA, Bhat MH, Shah S, Ganie MA. Comparison of clinical, biochemical, and polysomnographic parameters between obese and nonobese obstructive sleep apnea. *Lung India* 2022;39(3):261-6. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_699_21
19. Hsing SC, Chen CC, Huang SH, Huang YC, Chung RJ, Chung CH et al. Obese patients experience more severe OSA than non-obese patients. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(41):e31039. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000031039>
20. Patial K, Mishra HP, Pal G, Suvvari TK, Ghosh T, Mishra SS et al. Understanding the Association Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Case-Control Study. *Cureus* 2023;15(9):e45843. <https://doi.org/10.7759/cureus.45843>

RECIBIDO:
29 julio 2025
APROBADO:
07 noviembre 2025

Registro latinoamericano de pacientes con Enfermedad Pulmonar Post-Tuberculosis: análisis de las condiciones clínicas, función pulmonar, calidad de vida y rehabilitación. Estudio multicéntrico

Latin American Registry of patients with Post-Tuberculosis Lung Disease: Analysis of clinical conditions, pulmonary function, quality of life, and rehabilitation. Multicenter Study

Sandra J. Inwentarz^{1,2,3} , Giovanni B. Migliori^{4,5,6} , Manuel E. Espinoza-Hernández⁷ , Fernanda Bornengo^{1,3} , Jimena L. Falco^{1,8,9} , Carlos Peña-Martinetti¹⁰ , María A. Blanco-Gallardo^{1,8} , Edwin Herrera-Flores¹⁴ , Suyapa Sosa¹¹ , Mabel Rivas¹⁰ , Dora Hasang¹³ , Paula Fernández-Estrella¹ , Yanet De Sosa-Márquez¹⁵ , Félix Llanos-Tejada^{16,17} 

Colaboradores: miembros del Departamento de Tuberculosis ALAT.

¹ Universidad de Buenos Aires, Instituto de Tisiopneumología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, Buenos Aires, Argentina.

² Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Comité asesor del Programa Nacional de Tuberculosis, Argentina.

³ Clínica Privada Monte Grande, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Global Tuberculosis Network (GTN).

⁵ WHO Collaborating Centre for TB and Lung Disease, Maugeri Care and Research Institute, Tradate, Italia.

⁶ Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Tradate, Italia.

⁷ Pulmonary Health Center, Ciudad Juárez Chihuahua, México.

⁸ Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

⁹ Sanatorio Güemes, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

¹⁰ Servicio de Salud Metropolitano Central, Programa de Tuberculosis, Santiago, Chile.

¹¹ Instituto Nacional Cardiopulmonar, Servicio de Neumología, Tegucigalpa, Honduras.

¹² Servicio de Salud Metropolitano Central, Programa de Tuberculosis pediátrico, Santiago, Chile.

¹³ Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña", Servicio de Infectología/ Tuberculosis, Guayaquil, Ecuador.

¹⁴ Clínica Internacional y Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Servicio de Neumología, Lima, Perú.

¹⁵ Ministerio de Salud del Perú, Hospital San José del Callao, Comité de Evaluación de Retratamientos TB MDR Diresa Callao, Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos, Perú.

¹⁶ Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), Lima, Perú.

¹⁷ Hospital Nacional Dos de Mayo, Servicio de Neumología, Lima, Perú

Autor corresponsal:

Sandra Janete Inwentarz. E-mail: sandra@inwentarz.com.ar | tuberculosis@alatorax.org

Resumen

Introducción: La tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible incluida en la Iniciativa de la Organización Panamericana de la Salud para la Eliminación de Enfermedades en las Américas. En América Latina, se ha reportado un aumento sostenido de la TB en los últimos años. Paralelamente, se ha reconocido la Enfermedad Pulmonar Post-Tuberculosis (EPPT) como una entidad clínica relevante, asociada a secuelas respiratorias, funcionales y psicosociales que impactan negativamente en la calidad de vida y generan elevados costos catastróficos en salud. Sin embargo, la magnitud de la EPPT y sus características clínicas en América Latina aún no se encuentran claramente definidas.

Objetivo: Describir las características demográficas, clínicas, funcionales, radiológicas y de calidad de vida de pacientes con EPPT en América Latina, utilizando un registro estandarizado, con el fin de generar evidencia que permita orientar recomendaciones para su diagnóstico y manejo oportuno.

Metodología: Registro multicéntrico, utilizando un modelo estandarizado de historia clínica compartida, disponible en la plataforma REDCap de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Se recopilarán datos clínicos relevantes, estudios funcionales respiratorios, imágenes radiológicas, evaluación de calidad de vida y el uso e impacto de la rehabilitación respiratoria en pacientes con EPPT provenientes de distintos países de América Latina.

Conclusiones: Este registro permitirá estimar la carga de la EPPT en América Latina y caracterizar integralmente a los pacientes afectados. La información obtenida contribuirá a fortalecer las estrategias de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, promoviendo un enfoque integral orientado a reducir la discapacidad y los costos catastróficos asociados a esta condición.

Palabras clave: enfermedad pulmonar post-tuberculosis; tuberculosis enfermedad; secuelas post tuberculosis; rehabilitación pulmonar; complicaciones post tuberculosis.

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) is a communicable disease included in the Pan American Health Organization's Initiative for the Elimination of Diseases in the Americas. In Latin America, unlike other regions, the World Health Organization has reported a sustained increase in TB incidence in recent years. In parallel, Post-Tuberculosis Pulmonary Disease (PTPD) has emerged as a relevant clinical entity, associated with respiratory, functional, and psychosocial sequelae that negatively impact quality of life and generate substantial catastrophic health costs. However, the burden and clinical characteristics of PTPD in Latin America remain poorly defined.

Objective: To describe the demographic, clinical, functional, radiological, and quality-of-life characteristics of patients with PTPD in Latin America through a standardized registry, in order to generate evidence to support recommendations for timely diagnosis and management in the region.

Methods: A multicenter registry was developed using a standardized shared medical record model available on the REDCap (Research Electronic Data Capture) platform of the Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Relevant clinical data, pulmonary function tests, radiological imaging, quality-of-life assessments, and the use and impact of pulmonary rehabilitation will be collected from patients with PTPD across participating Latin American countries.

Conclusions: This registry will allow estimation of the burden of PTPD in Latin America and provide a comprehensive characterization of affected patients. The generated da-

ta will support strategies aimed at improving diagnosis, treatment, and rehabilitation, promoting an integrated approach to reduce disability and catastrophic health costs associated with this condition.

Keywords: post-tuberculosis lung disease; tuberculosis disease; post-tuberculosis sequelae; pulmonary rehabilitation; post-tuberculosis complications.

Introducción

a) Contexto general y relevancia de la tuberculosis en la región:

La tuberculosis (TB) continúa siendo un grave problema de salud pública a pesar de ser una enfermedad prevenible y curable. La mayoría de las personas que la contraen son adolescentes y adultos jóvenes con alta carga bacilar, en consecuencia, alta probabilidad de diseminación de la enfermedad.

La eliminación de la TB para el año 2030 es uno de los objetivos de desarrollo sostenible (ODS) propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La TB es una de las 30 enfermedades transmisibles contempladas dentro de la Iniciativa de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), para la Eliminación de Enfermedades en las Américas, región que ya presenta éxitos previos en la consecución de la eliminación de diferentes enfermedades, no así con la TB.

Los esfuerzos de la lucha contra la TB se centran habitualmente en un diagnóstico precoz, y un tratamiento eficaz y oportuno para romper la cadena de transmisión de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, en los últimos años, a posteriori de la asociación sindémica TB/COVID-19, han aparecido cada vez más evidencias sobre las graves secuelas clínicas, funcionales y psicosociales que puede ocasionar la TB, condición que se ha definido como Enfermedad Pulmonar Post-Tuberculosis (EPPT).¹ Esto genera un desafío adicional a las consecuencias físicas y psicosociales negativas, sumado al estigma con el que cargan nuestros pacientes.²⁻³

Se estima que más de la mitad de los pacientes que completan tratamiento de TB presentan secuelas de diversa magnitud, con un amplio espectro de manifestaciones.^{4,5,6} Estas incluyen síntomas respiratorios persistentes con exacerbaciones episódicas, insuficiencia respiratoria crónica, trastornos emocionales y desafíos psicosociales que afectan negativamente la calidad de vida y generan un alto costo catastrófico relacionado con la salud, superior al 20% de los ingresos anuales del hogar.⁷

b) Definición y desafíos de la Enfermedad Pulmonar Post Tuberculosis (EPPT):

La EPPT se definió durante el primer Simposio Internacional sobre Enfermedad Post-TB, celebrado en Stellenbosch, Sudáfrica, en el año 2019, como: “Evidencia de anomalía respiratoria crónica, con o sin síntomas, atribuible, al menos en parte a tuberculosis pulmonar previa”.^{1,3}

Para apoyar el abordaje clínico de los pacientes con EPPT, en 2021 se publicaron unos estándares clínicos mínimos para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de esta patología.^{3,8}

La EPPT sigue siendo infradiagnosticada y escasamente abordada,⁹⁻¹² a pesar de que la tuberculosis afecta anualmente a casi 11 millones de personas, niños, adolescentes y adultos en todo el mundo,¹²⁻¹⁴ y a pesar de que en los últimos 15-20 años, se observa el deterioro que presentan algunos pacientes, luego de haber finalizado correctamente el tratamiento.¹⁵⁻¹⁹ El segundo Simposio Internacional sobre esta condición en Stellenbosch, Sudáfrica, que tuvo lugar en abril de 2023, contó con la asistencia de médicos expertos, investigadores, financiadores, sobrevivientes y responsables políticos de más de 30 países, que pidieron una mayor concientización, promoción, investigación y acción para esta importante enfermedad crónica.

Con el enfoque reciente de incluir bajo el término EPOC cualquier condición causante de obstrucción crónica al flujo de aire, la EPPT puede considerarse como un factor de riesgo para la EPOC o constituirse efectivamente en un subtipo de EPOC.⁴ Según las guías GOLD 2025, 23 estudios fueron analizados y se obtuvo una odds ratio 2,59 (IC del 95%) con una prevalencia agri-

pada de EPOC en pacientes con tuberculosis pulmonar previa del 21% (IC del 95 %: 16-25%). En este sentido, la TB sería a la vez un diagnóstico diferencial de la EPOC y una comorbilidad potencial.^{4,5}

Es necesario destacar que se conoce muy poco sobre el comportamiento de la enfermedad obstructiva^{16,20-22} relacionada con secuelas de TB: el curso clínico, la ocurrencia de exacerbaciones, la trayectoria de la función pulmonar y su tratamiento. Dado que se trata de una condición de etiología bien conocida, es recomendable referirse a secuelas de TB o EPPT con obstrucción al flujo de aire más que a EPOC por TB, si bien las guías GOLD 2023-2024-2025 reconocen la TB pulmonar previa como una causa reconocida de daño estructural permanente en el pulmón, incluyendo bronquiectasias, fibrosis, enfisema localizado y obstrucción de las vías aéreas. Este daño puede provocar una limitación persistente al flujo aéreo, que cumple criterios espirométricos de EPOC, aunque el paciente nunca haya fumado.⁵

Sin embargo, GOLD aclara que estos pacientes a menudo no encajan perfectamente en las definiciones clásicas de EPOC y, por eso, se recomienda un enfoque individualizado.

Las guías GOLD introducen el concepto de “etiotipos” de EPOC, reconociendo que la enfermedad puede tener diversas causas, incluyendo infecciones como la tuberculosis. En este contexto, se menciona que la tuberculosis puede causar EPOC, lo que implica que otras infecciones crónicas también podrían llevar a esta condición.

c) Justificación: Justificación del estudio según el método FINER

1. Factibilidad

- La implementación del registro latinoamericano de enfermedad pulmonar post tuberculosis (EPPT) es viable ya que se basa en la recopilación de datos clínicos a través de una historia clínica estandarizada en una plataforma REDCap, una herramienta ampliamente utilizada en investigaciones multicéntricas.²³
- Existen antecedentes y guías que respaldan la necesidad de este estudio, como las Recomendaciones para el manejo de la enfermedad pulmonar post tuberculosis de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), lo que proporciona un marco conceptual sólido.^{8,23}
- La colaboración internacional entre distintos países latinoamericanos permitirá fortalecer la recolección de datos y facilitará la adaptación de estrategias según los recursos y particularidades de cada sistema de salud.
- La viabilidad técnica y logística se apoya en la participación de profesionales de distintos centros y la utilización de tecnologías digitales para la recopilación y análisis de información.

2. Interesante

- La tuberculosis es una de las principales enfermedades infecciosas a nivel mundial, pero su impacto a largo plazo en la función pulmonar ha sido menos estudiado, especialmente en América Latina.
- La falta de un registro unificado impide conocer la verdadera carga de la EPPT en la región, lo que dificulta el diseño de estrategias de diagnóstico, manejo y rehabilitación.
- El estudio responde a la necesidad de una atención integral centrada en la persona, promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que abarca tanto la fase infecciosa aguda como sus consecuencias crónicas.^{8,24-26}
- Contar con información específica permitirá concientizar a los profesionales de la salud y a los tomadores de decisiones sobre la importancia de la EPPT, impulsando cambios en la práctica clínica y en las políticas públicas.^{3,4,8}

3. Novedoso

- Actualmente, no existen registros epidemiológicos unificados sobre EPPT en América Latina, por lo que este estudio representa una iniciativa pionera en la región.

- El desarrollo de una historia clínica integral y estandarizada permitirá obtener datos comparables entre distintos países y facilitará futuras investigaciones.
- La recolección de datos contribuirá a caracterizar mejor la enfermedad, identificando factores de riesgo, evolución clínica, impacto en la calidad de vida y respuesta a diferentes estrategias terapéuticas.
- La información obtenida permitirá diseñar estrategias personalizadas y basadas en evidencia, favoreciendo el desarrollo de programas de rehabilitación pulmonar y seguimiento a largo plazo adaptados a la realidad de cada país.²⁷⁻³⁰

4. Ético

- La recopilación de datos será realizada con plataformas seguras (REDCap), garantizando la confidencialidad y protección de la información de los pacientes, en cumplimiento con regulaciones internacionales de privacidad de datos.
- Se asegurará el consentimiento informado de los pacientes, en los centros que así lo requieran (no obligatorio para este tipo de estudio), respetando sus derechos y asegurando que comprendan la finalidad del estudio y su impacto en la mejora de la atención.
- El estudio busca mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir desigualdades en el acceso a la atención médica, lo que se alinea con los principios de justicia y equidad en salud.
- Los resultados permitirán implementar estrategias que eviten la discriminación y exclusión social que sufren muchos pacientes post tuberculosis debido a secuelas respiratorias y estigmatización.

5. Relevante

- La EPPT genera una carga significativa en términos de discapacidad, costos económicos y calidad de vida, afectando a personas en edad productiva y agravando la pobreza en comunidades vulnerables.
- Un manejo inadecuado de la EPPT puede llevar a mayor morbilidad, necesidad de hospitalizaciones recurrentes y sobrecarga de los sistemas de salud, por lo que contar con estrategias efectivas de diagnóstico y tratamiento es esencial.⁹
- La creación de un registro único latinoamericano permitirá obtener datos epidemiológicos precisos que orienten futuras políticas de salud pública y asignación de recursos.
- Los hallazgos del estudio podrán ser utilizados para desarrollar guías clínicas actualizadas, y mejorar la detección temprana y acceso a tratamientos de rehabilitación pulmonar en la región.
- Este estudio sentará las bases para futuras investigaciones sobre biomarcadores, tratamientos innovadores y estrategias de prevención de secuelas pulmonares, fortaleciendo la capacidad de respuesta en América Latina.

Objetivos

a) Objetivo general:

- Determinar la prevalencia de EPPT en los países participantes.
- Describir las características demográficas, clínicas, funcionales, radiológicas y de calidad de vida de estos pacientes con EPPT.

b) Objetivos específicos:

1. Conocer las características clínicas, funcionales y radiológicas más frecuentes de los pacientes con EPPT.
2. Conocer el grado de severidad de los pacientes con EPPT.
3. Correlacionar estas variables con la evolución de la EPPT.
4. Evaluar el impacto de la EPPT en la calidad de vida.

5. Determinar la proporción de pacientes con EPPT que podrían beneficiarse con un programa de rehabilitación pulmonar.⁴⁰⁻⁴³
6. Proponer lineamientos preliminares para el seguimiento y abordaje integral de pacientes con EPPT en contextos de alta y moderada carga de TB.

Metodología

a) Diseño del estudio:

Es un estudio descriptivo, multicéntrico, observacional, de cohorte, basado en el uso de la plataforma REDcap (Research Electronic Data Capture), para la recolección y análisis de datos clínicos, imagenológicos, funcionales y de calidad de vida en pacientes con EPPT en los países participantes.²³

b) Fortalezas metodológicas:

- Estudio multicéntrico: Permite incluir una muestra diversa y representativa de distintos contextos latinoamericanos. Uso de la plataforma REDCap: garantiza la estandarización, trazabilidad y calidad de los datos recolectados.
- Enfoque integral: Combina datos clínicos, funcionales, imagenológicos y psicosociales para un análisis multidimensional de la EPPT. Los datos evaluados en los pacientes, tanto los funcionales como el cuestionario de calidad de vida, se recolectarán al inicio del estudio, al 6 mes y a los 12 meses.

c) Instrumentos de recolección de datos:

Se utilizará el modelo de historia clínica única (Anexo 1), utilizando estándares internacionales de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, que estará disponible en la plataforma REDCap de ALAT. La REDCap, ampliamente usada en la comunidad académica, es un software de captura de datos electrónicos y una metodología de flujo de trabajo para diseñar bases de datos de investigación de ensayos clínicos e investigación traslacional. Se caracteriza por operar en navegadores web y desarrollarse con base en la investigación de metadatos.

El software REDCap intenta proporcionar soporte informático para investigadores clínicos y fomentar una red colaborativa de investigadores institucionales que compartan y apoyen a REDCap como una herramienta de investigación común. Es una red internacional colaborativa de casi 2.500 instituciones socias en 115 países, con más de 590.000 usuarios finales usando el software en más de 450.000 proyectos de investigación.²³

La historia clínica única incluye datos demográficos, antecedentes médicos, evaluación funcional pulmonar, imagenológicas y de calidad de vida relacionada con la salud y aspectos psicosociales.

La calidad de vida será evaluada mediante un instrumento estandarizado, el Cuestionario de Enfermedades Respiratorias Crónicas (CRQ), que evalúa el componente disnea, actividad y bienestar emocional; este cuestionario ha sido implementado tanto en niños y adultos, y resulta conveniente para este estudio. Se seleccionarán coordinadores regionales en los diferentes países para el ingreso de los datos de cada paciente. Estos recibirán una capacitación en el uso de REDcap impartida por ALAT.^{38,39}

d) Población y muestra:

Pacientes que, habiendo finalizado el tratamiento de TB pulmonar, presenten alguna evidencia clínica, imagenológica y/o funcional de secuelas pulmonares por TB.

1) Criterios de inclusión

- Pacientes de todos los grupos etarios (incluidos niñas, niños y adolescentes) con antecedente de tuberculosis (TB) confirmada por criterios clínicos, radiológicos, bacteriológicos y/o anatomopatológicos; que hayan cumplido con algún criterio de curación clínico, radiológicos y/o bacteriológico y se encuentren registrados en los sistemas de notificación de enfermedad en los dos años previos a la encuesta de EPPT; y que al momento de la evaluación presenten manifestaciones clínicas, radiológicas y/o funcionales compatibles con EPPT.^{8,31,32}
- Es requisito obligatorio para el registro en la REDcap la valoración de las siguientes características, según edad:
 - » Signo-sintomatología de enfermedad post tuberculosis,
 - » Examen físico completo,
 - » Score de calidad de vida (CV),^{31,33}
 - » Valoración imagenológica, al menos radiológica,
 - » Valoración de la función pulmonar, al menos espirometría,
 - » Test de caminata de 6 min,
 - » Saturometría.
- El resto de las variables son opcionales y se cargarán según disponibilidad en el anexo de la historia clínica y en la REDcap.

2) Criterios de exclusión

- Pacientes con otras enfermedades respiratorias crónicas, no relacionadas con TB, que presenten cambios estructurales y funcionales asociados. Por ejemplo, pacientes en seguimiento por otras patologías respiratorias que en el transcurso de su seguimiento presentan tuberculosis pulmonar.
- Pacientes que presenten como comorbilidad enfermedades cardiovasculares con alteración de la clase funcional.
- Casos de TB pulmonar activa o en tratamiento inicial al momento del estudio.

3) Variables de estudio:

- a) Características demográficas: sexo, edad, nivel socioeconómico, nivel educativo, cobertura y/o seguro médico, lugar de residencia (ciudad y país), país de origen/nacionalidad (país).
- b) Historia de TB: número de episodios, fecha de fin de último episodio, fecha de diagnóstico de primer episodio, tiempo de enfermedad previo a diagnóstico de primer episodio, localización de la TB, tipo de susceptibilidad de la TB inicial, aparición de resistencia, duración del último tratamiento, tipo de tratamiento, carga microbiológica inicial, regularidad del tratamiento, tipo de administración del tratamiento, pérdida de seguimiento, historia y severidad de reacciones adversas.
- c) Comorbilidades: diabetes mellitus, VIH/SIDA, asma/hiperreactividad bronquial, neoplasias malignas sólidas o hematológicas, enfermedades autoinmunes y/o inmunosupresoras, medicación inmunosupresora.
- d) Exposiciones ambientales/laborales y hábitos nocivos. Ocupación, hobbies, características de la vivienda, urbana o rural. Hábitos nocivos: tabaco, alcohol, drogas (inhaladas, inyectables).
- e) Estado clínico actual: signos y síntomas respiratorios, síntomas sistémicos, exacerbaciones respiratorias, hospitalizaciones post TB, medicación habitual para enfermedad respiratoria, uso crónico de oxígeno.
- f) Características funcionales:
 - » Espirometría: Capacidad Vital Forzada (FVC), Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1), Flujos Medios forzados (FMF 25/75%).
 - » Capacidad de Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (DLCO).
 - » Volúmenes pulmonares.

- » Test de caminata de 6 minutos (TM6): distancia recorrida, Índice de Borg.^{37,39}
 - » Saturación de oxígeno aire ambiente (SaO₂ AA) basal.
 - » Gases arteriales basales.
- g) Características imagenológicas: tipo y extensión de lesión radiográfica, tipo de lesión tomográfica.

Grado de severidad de lesiones

1. Apariencia normal y/o trivial: es decir, lesiones mínimas que el evaluador considera como inactivas.
 2. Leve: lesiones que ocupan menos del 25% de la cavidad torácica y sin cavitación visible.
 3. Moderada: las lesiones de grado mayor, cuya totalidad, incluso si bilateral, no excede un área equivalente a la totalidad de un pulmón. Incluye cavidades menores a 2 cm de diámetro.
 4. Severa: lesiones que implican una superficie mayor a la totalidad de un pulmón, incluye cavidades mayores a 2 cm de diámetro.
- a) Exacerbaciones
- b) Evidencia de infección respiratoria agregada:
- Reporte de microorganismos (bacterias, virus, hongos, parásitos).
 - Técnica diagnóstica (cultivo, técnicas moleculares como Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), serológicos, hisopado nasofaríngeo).
- c) Inmunizaciones (Anexo 3)^{4,34}
- d) Calidad de vida.^{31,35-39} Score de Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS)
- e) Rehabilitación respiratoria: la Rehabilitación Respiratoria (RR) es definida como una intervención interdisciplinaria realizada con protocolos estandarizados en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, que tienen como consecuencia de su enfermedad una disminución de las actividades de la vida diaria. Los beneficiarios de la RR tienen características individuales, grupo etario, condición clínica y características funcionales que hacen necesarias diferentes modalidades de intervención.⁴⁰⁻⁴³

La RR puede y debe realizarse en niñas, niños y adolescentes, tomando como edad de inicio a la misma que la utilizada para la realización de exámenes funcionales y test de caminata, dependiendo de la comprensión y predisposición del niño.

Se están evaluando los efectos de la RR pulmonar en pacientes con EPPT y, según los primeros estudios realizados, mejora significativamente la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes. Es fundamental la valoración funcional y de calidad de vida del paciente al inicio y al término de la RR. En pacientes estables, se recomienda la reevaluación a los 3 y 6 meses, y queda a criterio del médico tratante adicionar otras evaluaciones.^{27-30,39}

m) Ecocardiograma Doppler color:

Evaluar Hipertensión pulmonar (HTP) por enfermedad post tuberculosis.^{44,45}

e) Cronograma de trabajo

Una vez la historia clínica se encuentre disponible para su uso en REDCap, permanecerá abierta para uso de los diferentes coordinadores de cada región. Por lo tanto, la fecha de inicio puede ser diferente en cada una de las mismas. Los pacientes serán evaluados al ingreso al registro, a los 6 y a los 12 meses.

La intención del grupo de trabajo a corto plazo es realizar un primer análisis a los 6 y 12 meses, respectivamente.

En una etapa posterior, la intención es mantener la base de datos de pacientes activa para futuras evaluaciones.

Análisis estadístico

Análisis de las variables:

Se aplicarán métodos de estadística descriptiva para caracterizar la muestra según el tipo de variables y se realizarán los cruces necesarios entre ellas.

Se presentará un resumen numérico mediante tablas que incluirán frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Además, se calcularán medidas de tendencia central (media y mediana), medidas de posición (cuartiles, percentiles, entre otras) y medidas de dispersión (rango intercuartílico, rango, desviación estándar y coeficiente de variación). Análisis multivariado, significación estadística y correlación, para comparación de los grupos según sus características sociodemográficas, clínicas y funcionales.

Para el resumen gráfico, se emplearán boxplots, histogramas y gráficos de dispersión, seleccionados según los requerimientos del análisis.

Consideraciones éticas

Se solicitará el aval institucional de ALAT para la ejecución del proyecto. Además, el estudio podrá ser evaluado por los comités de ética, investigación y/o docencia de las instituciones a las que pertenezcan los participantes que registren variables en la plataforma REDCap, si así lo requieren las normas institucionales.

Cabe destacar que este estudio no implica ninguna intervención de riesgo para los pacientes ni modificaciones en su atención o tratamiento. Únicamente utilizará la información generada a partir de los estudios realizados en el manejo de su EPPT.

Los estudios epidemiológicos que requieren el análisis de documentos como fichas clínicas y resultados de estudios pueden realizarse sin el consentimiento expreso de los pacientes, siempre que se garantice la confidencialidad de su información.

No obstante, es fundamental que todos los centros involucrados informen a los pacientes, durante las entrevistas iniciales, sobre la posible utilización de los datos de sus fichas con fines de investigación y educación. Para ello, se podrá solicitar la firma de un consentimiento informado, autorizando el uso de dicha información. En el caso de pacientes pediátricos, el mismo deberá ser brindado por los padres o tutores legales y, si corresponde, el asentimiento informado del menor.⁴⁶

El presente protocolo cumple con las disposiciones éticas establecidas por la Declaración de Helsinki (WMA, 2013),⁴⁷ las Directrices del CIOMS (2016),⁴⁸ la Convención de los Derechos del niño, Belmont Report,⁴⁹ el Pacto de San José de 1969.⁵⁰ Normas ISO 14155:2020 de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación Médica,⁵¹ ICH-GCP, International Council for Harmonisation-Good Clinical Practice, E6(R2), 2016⁵² y las legislaciones nacionales pertinente de los países involucrados, tales como la Resolución 8430 de 1993 (Colombia)⁵³ y la Ley 25.326 (Argentina),⁵⁴ la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012,⁵⁵ entre otras. Además, la Ley de Protección de Datos Personales de los diferentes países: Ley 25.326 (Argentina), Ley General de Protección de Datos (LGPD, Brasil),⁵⁶ Resolución 466/12 (Brasil), la Ley 20.120 del 2006 de Chile,⁵⁷ el Reglamento de Perú, 014-2011-SA⁵⁸ y en Ecuador, el Reglamento de información confidencial en el Sistema Nacional de Salud (Acuerdo Ministerial 5216-A Registro Oficial Suplemento 427 del 29/01/2015).

Los investigadores y toda la red que participe en la obtención, recolección y análisis de los datos se comprometen a conservar la confidencialidad de la información obtenida. A tal fin, se firmará un acuerdo de confidencialidad de los datos.

El modelo de consentimiento informado de cada uno de los pacientes y el formulario del acuerdo de confidencialidad se incluyen en el anexo 4.

Divulgación de resultados obtenidos: proyecciones futuras y planes de implementación

Con la obtención de los resultados del proyecto, se prevé su difusión, en primera instancia, con referentes científicos y de atención de los casos de TB durante los próximos congresos científicos de ALAT y se propondrán para su publicación en la revista Respirar, a medida que se logren los avances. Se estima publicar un primer avance en el año 2026.

La recolección y divulgación de los resultados servirán para poner de manifiesto la realidad de la magnitud de la EPPT en Latinoamérica.

Conclusiones

Habiendo analizado las publicaciones existentes y propuesto las recomendaciones para el manejo de la enfermedad pulmonar post tuberculosis (EPPT) publicadas con anterioridad,⁸ creemos que es necesario la confección de un registro que permita la evaluación y estudio de nuestros pacientes, para reducir las discapacidades y los costos catastróficos asociados, con el propósito de conocer la carga estimada de la EPPT en Latinoamérica.

Este estudio no solo es factible, sino también necesario y oportuno. Su impacto trasciende el ámbito científico ya que tiene el potencial de mejorar la calidad de vida de miles de personas afectadas por TB en América Latina. La creación de un registro regional permitirá generar evidencia sólida para optimizar el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la EPPT, asegurando un enfoque de atención integral y sostenible, que podría influir en la formulación de políticas públicas que contemplen no solo la curación de la TB activa, sino también el abordaje de sus secuelas a largo plazo. Esta experiencia regional podrá servir como modelo replicable en otras áreas de alta carga y promover un cambio de paradigma hacia una atención centrada en la persona, con enfoque preventivo, continuo y basado en evidencia a nivel global.

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.

Declaración de cumplimiento ético: el presente estudio corresponde a un registro observacional, sin intervención, basado en el uso secundario de datos clínicos anonimizados, por lo que no requirió aprobación de un comité de ética central. No obstante, se solicitó el aval institucional de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), fue aprobado por el comité de ética del Instituto Vaccarezza y será evaluado por los comités de ética locales de los centros participantes, de acuerdo con las normativas vigentes de cada institución. El estudio se realizó conforme a la Declaración de Helsinki y las directrices del CIOMS.

Contribuciones de los autores: conceptualización y administración del proyecto: SJI, GBM. Supervisión y codirección: SSF, JLF. Metodología e investigación: FB, MRQ, MABG, DH, EHF. Curaduría de datos y análisis formal: PFE, YSM. Control de calidad y validación: CPM, FLT. Redacción – borrador original: SJI, SSF, PFE. Redacción – revisión y edición: todos los autores.

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

Referencias

1. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24(8):820-828. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0067>
2. Van Kampen SC, Wanner A, Edwards M, Harris AD, Kirenga BJ, Chakaya J et al. international research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob Health* 2018;3(4):e000745. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000745>
3. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, Van Der Zalm MM et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25(10):797-813. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0425>
4. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022;400(10356):921-972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01273-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01273-9)
5. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2025. [Internet]. [Consultado 3 jul 2012]. Disponible en: www.goldcopd.org
6. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A Systematic Review of the Prevalence and Pattern of Imaging Defined Post-TB Lung Disease. *PLoS One* 2016;11(8):e0161176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161176>
7. Ministerio Salud Argentina. Boletín tuberculosis 2024. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin_tuberculosis_2024_1642024.pdf
8. Inwentarz SJ, Migliori GB, Lagrutta L, Bornengo F, Falco JL, de Sosa-Márquez Y et al. Recomendaciones para el manejo de la enfermedad pulmonar post tuberculosis. *Respirar* 2024;16(3):151-159. <https://doi.org/10.55720/respirar.16.3.6>
9. Byrne A, Allwood B, Schoeman I, Johnston J, Kalyatanda G, Makanda G et al. "Post tuberculosis": the urgent need for inclusion of lung health outcomes in tuberculosis treatment trials. *Eur Respir J* 2023; 62: 2300950. <https://doi.org/10.1183/13993003.00950-2023>
10. Silva DR, Pontali E, Kherabi Y, Dambrosio L, Centis R, Migliori GB. Post-TB Lung Disease: Where are we to Respond to This Priority? *Arch Bronconeumol* 2025;61(5):262-263. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.03.001>
11. Tomeny EM, Nightingale R, Chinoko B, Nikolaidis GF, Madan JJ, Worral E et al. TB morbidity estimates overlook the contribution of post-TB disability: evidence from urban Malawi. *BMJ Glob Health* 2022;7(5):e007643. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007643>
12. Nightingale R, Carlin F, Meghji J, McMullen K, Evans D, van der Zalm MM et al. post-TB health and wellbeing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023;27(4):248-283. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0514>
13. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration* 2021;100(8):751-763. <https://doi.org/10.1159/000512531>
14. Visca D, Ambrosio L, Centis R, Pontali E, Tiberi S, Migliori GB. Post-TB disease: a new topic for investigation - and why it matters. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021;25(4):258-261. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0040>
15. Dodd PJ, Yuen CM, Jayasooriya SM, van der Zalm MM, Seddon JA. Quantifying the global number of tuberculosis survivors: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(7):984-992. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30919-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30919-1)
16. Pasipanodya JG, McNabb SJ, Hilsenrath P, Bae S, Lykens K, Vecino E et al. Pulmonary impairment after tuberculosis and its contribution to TB burden. *BMC Public Health* 2010;10:259. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-259>
17. Amaral AF, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J* 2015; 46(4):1104-12. <https://doi.org/10.1183/13993003.02325-2014>
18. Allwood BW, Stolbrink M, Baines N, Louw E, Wademan DT, Lupton-Smith A et al. Persistent chronic respiratory symptoms despite TB cure is poorly correlated with lung function. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25(4):262-270. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0906>
19. Menzies NA, Quaife M, Allwood BW, Byrne AL, Coussens AK, Harries AD et al. Lifetime burden of disease due to incident tuberculosis: a global reappraisal including post-tuberculosis sequelae. *Lancet Glob Health* 2021; 9(12):e1679-e1687. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00367-3](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00367-3)
20. Miller TL, Wilson FA, Pang JW, Beavers S, Hoger S, Sharnprapai S et al. Mortality hazard and survival after tuberculosis treatment. *Am J Public Health* 2015; 105(5):930-7. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302431>
21. Mpagana SG, Msaji KS, Kaswaga O, Zurba L, Mbelele PM, Allwood BW et al. The burden and determinants of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25(10):846-853. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0278>
22. Chesov D, Butov D, Reimann M, Heyckendorf J, Myasoedov V, Butov T et al. Impact of lung function on treatment outcome in patients with TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25(4):277-284. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0949>
23. Kayongo A, Nyiro B, Siddharthan T, Kirenga B, Checkley W, Joloba ML et al. Mechanisms of lung damage in tuberculosis: implications for chronic obstructive pulmonary disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13:1146571. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1146571>
24. Harris PA. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support *J Biomed Inform* 2009;42(2):377-381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
25. Tiberi S, Muñoz-Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Rossato-Silva D et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol* 2019;45(2):e20180324. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>
26. Muñoz-Torrico M, Cid-Juárez S, Gochicoa-Rangel L, Torres Bouscolet L, Salazar-Lezama MA, Villareal-Velarde H et al. Functional impact of sequelae in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24(7):700-705. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0809>
27. Sivaranjini S, Vanamail P, Eason J. Six-minute Walk test in people with tuberculosis sequelae. *Cardiopulm Phys Ther J* 2010;21(3):5-10.
28. Anidi IU, Kirenga B, Fennelly KP. Rehabilitación pulmonar para la enfermedad pulmonar post tuberculosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208(11):1246-1247. <https://doi.org/10.1164/rccm.202309-1571LE>
29. Fernandez LC, Cairme GB. The Benefits of Pulmonary Rehabilitation Program on Post-Tuberculosis Bronchiectasis. *Internat J Clin Med* 2022;13:561-570. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2022.1312042>
30. Zenteno AD, Torres PG, Cox LV. Indicaciones de rehabilitación respiratoria en niños y adolescentes con enfermedades respiratorias crónicas. *Rev Chil Enferm Respir* 2022;38(1):26-32. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482022000100026>
31. Kim DY, Mo YH, Kim KW, Hong SM, Park A, Jang BH et al. Feasibility of Home-Based Pulmonary Rehabilitation of Pediatric Patients with Chronic Respiratory Diseases. *Children* 2024;11(5):534. <https://doi.org/10.3390/children11050534>
32. Nkereuwem E, Agbla S, Sallahdeen A, Owolabi O, Sillah AK, Genekah M et al. Reduced lung function and health-related quality of life after treatment for pulmonary tuberculosis in Gambian children: a cross-sectional comparative study. *Thorax* 2023; 78(3): 281-287. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219085>
33. Martinez L, Gray DM, Botha M, Nel M, Chaya S, Jacobs C et al. The Long-Term Impact of Early-Life Tuberculosis Disease on Child Health: A Prospective Birth Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207(8):1080-1088. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1543oc>
34. Nkereuwem O, Nkereuwem E, Owolabi O, John P, Egere U, Mortimer K et al. Perspectives of TB survivors and policymakers on post-TB disability. *Public Health Action* 2023;13(1):17-22. <https://doi.org/10.5588/pha.22.0050>
35. Nasiri MJ, Silva DR, Fommasi F, Zahmatkesh MM, Tajabadi Z, Khelghati F et al. Vaccination in post-tuberculosis lung disease management: a review of the evidence. *Pulmonology* 2025;31(1):2416801. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2023.07.002>

36. Datta S, Gilman RH, Montoya R, Quevedo Cruz L, Valencia T, Huff D et al. Quality of life, tuberculosis and treatment outcome: a case-control and nested cohort study. *Eur Respir J* 2020;56(2):1900495. <https://doi.org/10.1183/13993003.00495-2019>
37. Llanos-Tejada F, Ponce-Chang C. Depresión y adherencia en personas afectadas con tuberculosis. Una exploración preliminar de datos. *Rev Neuropsiquiatr* 2019;82(2):104-109. <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i2.3536>
38. Valero-Moreno S, Castillo-Corullón S, Vicente J, Prado-Gascó VJ, Pérez-Marín M, Montoya-Castilla I et al. Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS): análisis de las propiedades psicométricas. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3). <https://doi.org/10.5546/aap.2019.149>
39. Vigil L, Güell MR, Morante F, López de Santamaría E, Sperati F, Guyatt G et al. Validez y sensibilidad al cambio de la versión española autoadministrada del cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS). *Arch Bronconeumol* 2011;47(7):343-349. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.02.016>
40. Silva DR, Queiroz-Mello FC, Galvão TS, Dalcolmo M, dos Santos APC et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients With Post-Tuberculosis Lung Disease: A Prospective Multicentre Study. *Arch Bronconeumol* 2025;61(10):603-609. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.02.007>
41. Pontali E, Silva DR, Marx FM, Caminero JA, Centis R, Dambrosio L et al. Breathing Back Better. A State of the Art on the Benefits of Functional Evaluation and Rehabilitation of Post-Tuberculosis and Post-COVID Lungs. *Arch Bronconeumol* 2022; 58(11):754-763. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.05.010>
42. Migliori GB, Caminero Luna J, Kurhasani X, van den Boom M, Visca D, Dambrosio L et al. History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *Presse Med* 2022; 51(3):104112. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104112>
43. Silva DR, Freitas AA, Guimarães AR, Dambrosio L, Centis R, Muñoz-Torrico M et al. Post-tuberculosis lung disease: a comparison of Brazilian, Italian, and Mexican cohorts. *J Bras Pneumol* 2022; 48(2):e20210515. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210515>
44. Walsh KF, Lui JK. Post-tuberculosis pulmonary hypertension: a case of global disparity in health care. *Lancet Glob Health* 2022;10(4):e476. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00042-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00042-0)
45. Chen Y, Liu C, Lu W, Li M, Hadadi C, Wang EW et al. Clinical characteristics and risk factors of pulmonary hypertension associated with chronic respiratory diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2016;8:350-8. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.58>
46. Asamblea General de las Naciones Unidas. Convención sobre los Derechos del Niño. 1989. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.unicef.org>
47. Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
48. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Directrices éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud que involucra seres humanos. 2016. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
49. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1979. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>
50. Convención Americana sobre Derechos Humanos (Pacto de San José): Organización de los Estados Americanos (OEA). Convención Americana sobre Derechos Humanos (Pacto de San José). San José: OEA; 1969. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.oas.org>
51. ISO 14155:2020: International Organization for Standardization. ISO 14155:2020: Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice. Geneva: ISO; 2020. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.iso.org>
52. ICH-GCP International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E6(R2): Guideline for Good Clinical Practice. Geneva: ICH; 2016. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.ich.org>
53. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 8430 de 1993: Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co>
54. Congreso de la Nación Argentina. Ley 25.326 de Protección de los Datos Personales. 2000. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar>
55. Congreso General de los Estados Unidos Mexicanos. Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación; 2010. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.dof.gob.mx>
56. Presidência da República do Brasil. Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei n.º 13.709, de 14 de agosto de 2018). Brasília: Diário Oficial da União; 2018. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.planalto.gov.br>
57. República de Chile. Ley N.º 20.120: Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. Santiago de Chile: Biblioteca del Congreso Nacional de Chile; 2006. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.bcn.cl>
58. República del Perú. Decreto Supremo N.º 014-2011-SA: Reglamento de Ensayos Clínicos. Lima: Ministerio de Salud; 2011. [Internet]. [Consultado 3 jun 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe>

Anexos

Anexo 1. Historia clínica

Fecha de captación de paciente: dd/mm/aaaa

Número Identificador (automático): _____

Centro: _____

DATOS PERSONALES/DEMOGRÁFICOS

- Nombre
- Apellido
- Ciudad:
- País de Residencia:
- País de origen/nacionalidad:
- Fecha de nacimiento: dd/mm/aaaa
- Edad_____años
- Género al nacimiento
 - Femenino
 - Masculino
- Nivel educativo:

◦ Primario	Completo	Incompleto
◦ Secundario	Completo	Incompleto
◦ Terciario (técnico)	Completo	Incompleto
◦ Universitario	Completo	Incompleto
- Cobertura médica
 - Sí
 - seguridad social
 - seguro público
 - seguro privado
 - No
- Peso: kg
- Altura: cm

ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA:

- Tuberculosis previa
 - AÑO (en caso de episodios múltiples, indicar el último):
 - Número de episodios previos confirmados (si corresponde)
- Presentación TB
 - Pulmonar
 - Extrapulmonar
 - Diseminada
- Tiempo de inicio de síntomas por TB hasta inicio de tratamiento en meses:
- Fecha/año de finalización de tratamiento antituberculosis: dd/mm/aaaa (permitir UNK/UNK/aaaa)
- Diagnóstico de la TB (último episodio)
 - Empírico clínico/radiológico:
 - Si
 - No

- **Bacteriológico: muestra que sustentó el diagnóstico:**
 - Si
 - Espito
 - Espito inducido
 - Lavado Bronquiolo Alveolar
 - Aspirado gástrico
 - Heces
 - Otros/especifique
 - No
- **Baciloscopia**
- **Cultivo**
 - Lowenstein Jenson
 - MGIT
 - LPA
- **Pruebas moleculares**
 - GenXpert
 - GeneXpert Ultra
 - GeneXpert XDR
 - Truenat
 - BD-Max
 - TB-LAM
 - Abbott Real Time MTB
 - Fluorotype MTB-DR
 - Roche MTB Rif/INH
- **Secuenciación genómica**
 - Si
 - No
- **Anatomía patológica**
 - Si
 - Sitio anatómico/órgano/tejido
 - Descripción (casillero texto libre)
 - No
- **Sensibilidad al inicio del tratamiento:**
 - Si
 - No
 - En caso de resistencia: precisar resistencia a qué droga (H, R, E, Z, FQ, ISL, etc.)
(pestaña aparte)
- **Tratamiento recibido:**
 - Drogas de primera línea
 - Drogas de segunda línea
- **Duración tratamiento: meses**
- **Tratamiento**
 - **Supervisado**
 - Si
 - DOT
 - VOT

- **Autoadministrado**
 - Si**
 - Regular: mayor o igual al 80% de las tomas en el tiempo indicado.
 - Irregular: menor al 80% de las tomas en el tiempo indicado.
- **Pérdidas de seguimiento**
 - **Si**
 - **No**
- **Reacción adversa medicamentosa**
 - **Si**
 - Tipo (casillero)
 - Cutánea
 - Hepática
 - Renal
 - Hematológica
 - DRESS
 - Otras (+casillero)
 - Severa (requieren internación)
 - **No**
- Requirió cambio de medicación**
 - Si**
 - No**

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS/COMORBILIDADES

- **Diabetes**
 - **Si**
 - Tiempo de evolución
 - Controlada
 - No controlada
 - **No**
- **Hiperreactividad bronquial/broncoespasmo**
 - **Si**
 - **No**
- **VIH**
 - **Si**
 - Tiempo de evolución
 - TARV
 - SI
 - NO
 - **No**
- **Inmunodeficiencias no VIH**
 - **Si**
 - **No**
- **Enf. Hemato- oncológicas:**
 - **Si - Especificar enfermedad (casillero texto libre)**
 - Uso de inmunosupresores
 - Si - Especificar (casillero texto libre)
 - No
 - **Otras enfermedades inmunosupresoras: especificar**

EXPOSICIÓN LABORAL/MEDIOAMBIENTAL

- **Vivienda**
 - Urbana
 - Rural
 - Situación de calle
- **Exposición: Laboral/Pasatiempos** (de riesgo de enfermedad respiratoria)
 - Si
 - Minerías
 - Siderometalúrgica
 - Fábrica de papel
 - Fundiciones
 - Madereras
 - Recolección de algodón
 - Panaderos
 - Soldadores
 - Pintores
 - Escultores
 - Otros
 - No
- **Hábitos tóxicos:**
 - **Si**
 - Tabaquismo:
 - Ex fumador
 - fumador actual
 - Paquetes/año
 - Consumo de drogas:
 - Inhalados
 - Injectables
 - Alcohol:
 - Otras
 - **No**

EVALUACIÓN EPPT

Estos datos deben ser recabados al ingreso al registro y reevaluados a los 6 y 12 meses

- **Síntomas respiratorios crónicos o persistentes:**
 - Tos
 - Seca
 - Productiva
 - Mixta
 - Diurna
 - Nocturna
 - Expectoración
 - Dolor u opresión torácica
 - Dolor
 - Hemoptisis
 - Despertares nocturnos
 - Fiebre
 - Sibilancias
 - Diurnas
 - Nocturnas

- **Disnea - Escala mMRC**
 - Grado 0: Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso.
 - Grado 1: Disnea al andar deprisa en llano o al subir una pendiente.
 - Grado 2: La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso.
 - Grado 3: La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano.
 - Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.
- **Tratamiento controlador**
 - **Uso de LAMA**
 - Si
 - Tiempo de uso (meses)
 - No
 - **Uso de LABA**
 - Si
 - Tiempo de uso (meses)
 - No
 - **Uso de corticoides**
 - Si
 - Tiempo de uso (meses)
 - No
 - **Otros fármacos** si no
- **Exacerbaciones respiratorias**

Evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que empeora en relación con su estado basal en un periodo menor a 14 días, que puede ir acompañado de taquipnea y/o taquicardia, y a menudo se asocia con un aumento de la inflamación local y sistémica causada por una infección de las vías respiratorias, contaminación u otra agresión a las vías aéreas. ⁽⁶⁴⁾

 - **Si** - Número/año
 - **No**
- **Sobreinfección respiratoria:**
 - **Si (especificar método y microorganismo)**
 - Hisopado nasofaríngeo
 - Esputo
 - BAL
 - PCR virus respiratorios
 - Antígenos
 - Serologías
 - Microorganismo (casillero texto libre)
 - **No**
- **Uso de antimicrobianos**
 - **Si**
 - Tiempo (en días)
 - Betalactámicos
 - Cefalosporinas
 - Macrólidos
 - Fluoroquinolonas
 - Otros fármacos
 - **No**

- **Colonización crónica**

- **Si**

- Microorganismo

- Tratamientos supresores

- Si

- Nebulizados

- Orales

- No

- **No**

- **Ingresos hospitalarios por exacerbaciones respiratorias/año**

- » Si (casillero texto libre para número de ingresos)

- » No

VALORACIÓN INICIAL

- **Saturometría**

- Casillero texto libre para número - AA

- **Pruebas de Función Pulmonar**

- **Espirometría:**

- FVC (L), (%)

- Pre

- Post

- FEV1 (L) (%)

- Pre

- Post

- FEV1/FVC (%)

- Pre

- Post

- FEF 25/75% (L/seg) (%)

- Pre

- Post

- **Volúmenes pulmonares por pletismografía o por dilución**

- TLC (L)

- TGV (L)

- RV (L)

- RV/TLC (%)

- **Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)**

- DLCO unc

- DLCO cor

- VA

- Kco

- **Patrón obstructivo**

- Si**

- Leve 70-100%

- Moderado 50-69%

- Severo <50%

- No**

- **Patrón no obstructivo**
- Si**
 - » 70 - 65% Leve ()
 - » 64 - 50% Moderado ()
 - » 49- 35% Grave ()
 - » < 34% Muy Grave ()
 - » **No**
- **Test de marcha 6 minutos**
 - **Distancia o metros recorridos en 6 minutos** -----
 - **Valor teórico** -----
 - **% teórico** -----
 - **LIN**-----
 - **Disnea**
 - SI ()
 - NO ()
 - BORG (casillero para puntuación).
 - **Presenta desaturación al final del TM**
 - SI
 - NO
- **Evaluación radiológica**
 - Apariencia normal
 - Si
 - No
 - Cavitación
 - Si
 - Única
 - Múltiple
 - Diámetro mayor <2 cm
 - Diámetro mayor entre 2 y 4 cm
 - Diámetro mayor >4 cm
 - No
- **Clasificación radiológica de lesiones pulmonares según su extensión (descripción en el texto):**
 - ≤ al 25% de la cavidad torácica
 - del 25% al 49% de la cavidad torácica
 - ≥ al 50% de la cavidad torácica
- **Evaluación de la Tomografía de Tórax de Alta resolución y cortes finos (se puede seleccionar más de 1):**
 - Bronquiectasias
 - Bullas
 - Neumotórax
 - Engrosamiento pleura
 - Tractos fibrosos
 - Fibrosis
 - Abscesos
 - Cavitaciones o cavidades detergidas
 - Nódulos
 - Atelectasias
 - Consolidaciones
 - Intersticiopatías
- **Imagen radiográfica (alta tratamiento TB)**
- **Imagen tomográfica (según disponibilidad)**

- **Ecocardiograma Doppler (según disponibilidad)**
 - Hipertensión pulmonar
 - SI
 - NO
 - Valor PSAP: ____ mmHg
- **Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica (CRQ-SAS)**
 - Disnea
 - Fatiga
 - Función emocional
 - Control de la enfermedad.
 - Score total
- **Rehabilitación respiratoria**
 - Indicación
 - Si
 - No
 - Inicio
 - Si
 - No
- **Inmunizaciones (se puede más de una opción)**
 - Influenza
 - Neumococo
 - Covid-19
 - Pertussis
 - Herpes Zoster
 - Difteria
 - Tétanos
 - Sarampión, paperas y rubéola
 - Virus sincitial respiratorio

Anexo 2.

Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica (CRQ-SAS)

Instrucciones: Este cuestionario está diseñado para comprender cómo su enfermedad respiratoria afecta su vida diaria. Por favor, responda a cada pregunta de la manera más precisa posible, basándose en su experiencia durante las últimas dos semanas.

1. Disnea (dificultad para respirar)

Indique en qué medida ha experimentado dificultad para respirar durante las siguientes actividades en las últimas dos semanas:

2. Fatiga

Indique con qué frecuencia ha sentido fatiga o cansancio en las últimas dos semanas

Frecuencia	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Muy frecuentemente	Siempre
a. Me he sentido cansado al despertar por la mañana	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b. Me he sentido fatigado durante el día	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c. Me he sentido sin energía para realizar mis actividades diarias	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d. Me he sentido agotado al final del día	☐	☐	☐	☐	☐	☐

3. Función Emocional

Indique con qué frecuencia ha experimentado las siguientes emociones en las últimas dos semanas debido a su enfermedad respiratoria:

Emoción	Nunca	Raramente	A veces	Frecuentemente	Muy frecuentemente	Siempre
a. Me he sentido frustrado por mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b. Me he sentido ansioso o nervioso	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c. Me he sentido deprimido o triste	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d. Me he sentido avergonzado por toser en público	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e. Me he sentido preocupado por la progresión de mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f. Me he sentido aislado debido a mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g. Me he sentido molesto por las limitaciones que impone mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐	☐

4. Control de la Enfermedad:

Indique en qué medida está de acuerdo con las siguientes afirmaciones sobre su capacidad para manejar su enfermedad respiratoria en las últimas dos semanas:

Afirmación	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Neutral	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
a. Siento que tengo control sobre mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐
b. Sé cómo manejar los síntomas de mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐
c. Estoy confiado en mi capacidad para lidiar con mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐
d. Creo que puedo prevenir que mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐

Comentarios Adicionales:

Si tiene algún comentario o desea proporcionar información adicional sobre cómo su enfermedad respiratoria afecta su vida diaria, por favor utilice el espacio a continuación:

Instrucciones para la puntuación:

Disnea: cada ítem se puntúa de 1 (ninguna) a 7 (muy severa).

Fatiga y función emocional: cada ítem se puntúa de 1 (nunca) a 7 (siempre). Control de la enfermedad: cada ítem se puntúa de 1 (totalmente en desacuerdo) a 5 (totalmente de acuerdo).

Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida relacionada con la salud en cada dimensión evaluada.

Anexo 3.

Vacunación recibida

Recomendaciones ALAT para la vacunación de los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas.⁸

Vacunas aplicadas	Vacunas recomendadas	Esquema recomendado
	Influenza	anual
	Neumococo	PCV20 o PCV 13
	Covid-19	2 dosis iniciales = refuerzos semestrales
	Pertussis	refuerzos cada 10 años
	Herpes Zoster	2 dosis iniciales en > 50 a
	Difteria	refuerzos cada 10 a
	tétanos	refuerzos cada 10 a
	Sarampión, paperas y rubéola	según epidemiología regional
	Virus sincitial respiratorio	Mayores de 60/65 años según país.

Anexo 4.

Modelo de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A RECABAR POR EL MÉDICO TRATANTE

En esta institución realizamos tareas asistenciales y docentes. Es por este motivo que las historias clínicas junto con los estudios realizados son utilizadas muchas veces como base de datos para la realización de estudios de investigación y como casos clínicos de la vida real para las prácticas de nuestros alumnos y discusión en ateneos clínicos para discutir el caso entre nuestro plantel profesional y tomar una conducta médica adecuada.

Solicitamos por este medio, su autorización en forma voluntaria, para utilizar la información que allí se encuentre, manteniendo siempre el anonimato y regidos por la Ley de Protección de Datos Personales, propias de cada país.

Todos sus datos se mantendrán confidenciales y se tomarán todas las precauciones para proteger la privacidad de cada uno de nuestros pacientes. Su negativa no modificará ni alterará su diagnóstico ni su tratamiento.

Este documento quedará adjuntado a la Historia Clínica, bajo el resguardo institucional.

Las investigaciones que resulten del uso de ésta serán evaluadas por el Comité de Ética en Investigación del Instituto.

Consentimiento informado:

Habiendo leído y comprendido el texto precedente, doy mi autorización para la utilización de los datos que sean de interés de acuerdo con los términos que se describen anteriormente.

- a. ☐ Doy mi autorización para el uso de mis datos para investigación
- b. ☐ No doy mi autorización para el uso de mis datos para investigación

Lugar y fecha:

Nombre y apellido:

DNI

Firma:

Teléfono de contacto

Datos del médico tratante:

Aclaración del Nombre y Apellido

Firma del médico

Matrícula

Lugar y Fecha

RECIBIDO:

4 agosto 2025

APROBADO:

3 octubre 2025

Análisis epidemiológico de las muertes infantiles por infecciones respiratorias y la influencia de los factores socioeconómicos

Epidemiological Analysis of Infant Deaths from Respiratory Infections and the Influence of Socioeconomic Factors

Nikolas L. Coda-Dias¹ , Alan Braga de Lima¹ , João V. Benfica-Paulino¹ ,
Wellintom Pereira de Souza¹ , Rayssa Lopes de Souza¹ , Stefan Vilges de Oliveira² ,
Wallisen T. Hattori² 

¹ Federal University of Uberlândia, Faculty of Medicine, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

² Federal University of Uberlândia, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Autor corresponsal:

Wallisen Tadashi Hattori. E-mail: wallhattori@gmail.com

Resumen

Objetivo: Analizar el perfil epidemiológico de las muertes por infecciones respiratorias y detectar correlaciones con factores socioeconómicos en Brasil.

Métodos: Se trata de un estudio epidemiológico ecológico analítico de las muertes infantiles por infecciones respiratorias entre 2014 y 2023 en Brasil. Los datos se obtuvieron del Sistema de Información de Mortalidad. Se calcularon tasas de incidencia de muerte, regresiones logísticas multinomiales y correlaciones de Pearson y Spearman.

Resultados: Se detectó un total de 25.729 muertes, la mayoría causadas por neumonía no especificada. Se observó una mayor incidencia de muertes en lactantes, varones, grupos étnicos mixtos e hijos de madres con edades comprendidas entre los 20 y los 29 años, y con un nivel de educación primario. Se encontraron correlaciones entre las muertes por bronquiolitis aguda en Brasil y el índice de desarrollo humano ($R = 0,916$), el índice de Gini ($R = 0,883$) y los recursos humanos ($R = 0,988$) en el periodo prepandémico. Se observaron altas razones de probabilidad de muerte por influenza y neumonía en niños negros (OR: 2,23) e indígenas (OR: 1,45) durante la pandemia de COVID-19, respectivamente.

Conclusiones: En Brasil, la mayoría de las muertes por infecciones respiratorias no se confirmaron mediante pruebas complementarias. Además, el predominio de muertes, especialmente en poblaciones pediátricas vulnerables, puede indicar que las muertes estuvieron influenciadas por factores socioeconómicos.

Palabras clave: neumonía; gripe humana; bronquiolitis viral; indicadores de desarrollo; coeficiente de Gini; correlación de datos.

Abstract

Objective: To analyze the epidemiological profile of deaths from respiratory infections and detect correlations with socioeconomic factors in Brazil.

Methods: This is an analytical ecological epidemiological study of child deaths from respiratory infections between 2014 and 2023 in Brazil. The data was obtained from the

Mortality Information System. Death incidence rates, multinomial logistic regressions, and Pearson and Spearman correlations were calculated.

Results: A total of 25,729 deaths were detected, the majority caused by unspecified pneumonia. Higher incidences of death were found in breastfeeding infants, in males, in mixed ethnic groups and in children of mothers aged between 20 and 29 years and with a primary level of education. Correlations were found between deaths from acute bronchiolitis in Brazil and the human development index ($R = 0.916$), the Gini index ($R = 0.883$) and human resources ($R = 0.988$) in the pre-pandemic period. High odds ratios of death from influenza and pneumonia were observed among black children (OR: 2.23) and indigenous children (OR: 1.45) during the COVID-19 pandemic, respectively.

Conclusions: In Brazil, most deaths from respiratory infections were not confirmed by complementary tests. In addition, the predominance of deaths, especially in vulnerable pediatric populations, may indicate that the deaths were influenced by socioeconomic factors.

Keywords: pneumonia; influenza; human; bronchiolitis, viral; development indicators; Gini coefficient; correlation of data.

Introducción

Las infecciones respiratorias pueden manifestarse como disnea, tos, secreción nasal y estornudos. Además, estas infecciones son una causa relevante de muerte en la infancia y de complicaciones graves como el empiema pleural, la neumonía necrotizante y el síndrome respiratorio agudo grave.¹ En la infancia, la inmadurez de las vías de ventilación colateral, el subdesarrollo de los músculos accesorios, el menor diámetro de las vías respiratorias y la baja distensibilidad pulmonar pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones respiratorias.²

Estas enfermedades pueden estar causadas por diferentes agentes infecciosos, como el *Streptococcus pneumoniae*, el virus de la gripe y, recientemente, el Sars-CoV-2, responsable de la pandemia de COVID-19.³ Durante este periodo, se adoptaron medidas de intervención no farmacológicas para contener esta infección.³

Las muertes por infecciones respiratorias pueden verse influidas por los problemas socioeconómicos y políticos a los que se enfrenta Brasil, como el aumento del desempleo, el cierre de empresas y la reducción de la inversión en educación y atención primaria de salud, que se han agravado durante la crisis sanitaria de la COVID-19.⁴

Considerando la influencia de diversos factores en las muertes por infecciones, el objetivo de este estudio es analizar el perfil epidemiológico de las muertes pediátricas por infecciones respiratorias y detectar correlaciones entre las muertes y los factores socioeconómicos.

Métodos

Diseño del estudio

Este es un estudio epidemiológico observacional ecológico analítico sobre las muertes por neumonía, influenza y bronquiolitis aguda en la población pediátrica de Brasil entre 2014 y 2023.

Los sistemas de salud de Brasil están regulados por el Ministerio de Salud (MS), a través de órganos administrativos como el Departamento de Informática del Sistema Único de Salud (DATASUS), que se encarga de almacenar la información sobre la morbilidad y la mortalidad de cualquier enfermedad.⁵ La información se revisa para reducir los errores y las inconsistencias antes de importarla al DATASUS.⁶ Además, se eliminan los datos personales que podrían identificar a cualquier individuo, lo que garantiza el anonimato y permite que esta información se almacene en bases de datos públicas.⁶

En este estudio, se utilizó exclusivamente inteligencia artificial para ayudar en la traducción del portugués al inglés.

Collecta de datos

En este estudio, los datos sobre muertes y otras variables se exportaron en diciembre de 2024 y febrero de 2025, respectivamente, de los siguientes proveedores de información:

1. Se utilizó la Plataforma de Transferencia de Archivos⁷ para exportar datos del Sistema de Información sobre Mortalidad (SIM) de DATASUS. El SIM almacena datos de los certificados de defunción (CD), que son documentos utilizados para registrar las causas de muerte.⁶ Al final del año, los datos registrados en el año anterior se importan al SIM.⁶ Los datos se exportaron utilizando archivos .DBC, que se convirtieron a archivos .DBF utilizando Tabwin, un software de DATASUS utilizado para generar mapas.⁵⁻⁶ Cada línea de las planillas .DBF contenía información sobre algunas variables del paciente fallecido, como el sexo, la edad del paciente y de la madre, la región, el lugar de la muerte, el nivel educativo del paciente y de la madre, la atención médica, la autopsia y la causa fundamental de la defunción.
2. El Registro Nacional de Establecimientos de Salud (CNES) es otra base de datos de DATASUS utilizada para exportar planillas con información agregada sobre el número total mensual de médicos, enfermeras y técnicos de enfermería.⁸ Se exportó la información de cada año analizado en este estudio.
3. Las proyecciones demográficas se actualizaron y se publicaron en el sitio web del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE) en 2024.⁹ Estas proyecciones se elaboraron corrigiendo las inconsistencias detectadas en el censo de 2022 realizado por el IBGE.⁹ Estos datos están disponibles en hojas de cálculo Excel en el sitio web y contienen proyecciones demográficas para cada año del período analizado en el estudio (2014 a 2023), teniendo en cuenta el sexo, la edad y la región federativa.⁹
4. El índice de desarrollo humano (IDH) y el índice de Gini se obtuvieron de documentos y atlas del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo.¹⁰

Debido al uso de datos de dominio público, este estudio cumple con las normas éticas para la investigación con seres humanos establecidas por la Resolución 466/2012 del Consejo Nacional de Salud. Por lo tanto, este estudio no necesita ser sometido al Comité de Ética en Investigación.

Análisis de datos

La muestra de participantes consistió en el número total de muertes registradas con la causa subyacente de muerte registrada utilizando la 10.^a Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) en referencia a cualquier infección de las vías respiratorias. (Tabla 1) No se incluyeron las clasificaciones que agrupaban los abscesos y los granulomas en la misma categoría, ni las afecciones clínicas que provocaban indirectamente la muerte por infecciones respiratorias. Además, se excluyeron un total de 1.161 muertes en las que no se había registrado el sexo biológico o la edad por debajo de los 18 años.

Tabla 1.

Descripción de los grupos de muertes por infecciones de las vías respiratorias, según la 10.^a Clasificación Internacional de Enfermedades.

Grupos	Descripción
Neumonía	
Microorganismo no especificado (J18)	La etiología no especificada se definió como aquella en la que el agente infeccioso no se confirmó mediante exámenes complementarios. Las demás clasificaciones incluyen etiologías bacterianas, virales, fúngicas y otras, ya sean especificadas o no.
Bacteriano (J13, J14 y J16.0)	
Congénito no especificado (P23.9)	
Otras clasificaciones (B01.2, B05.2, B20.6, B25.0, J12 y J16.8)	
Bronquiolitis aguda	
Microorganismo no especificado (J21.9)	Incluye agentes infecciosos no especificados y virus confirmados o no mediante exámenes complementarios.
Microorganismo específico (J21.0 y J21.8)	
Influenza	
Influenza sin complicaciones con neumonía (J09, J10.1, J10.8, J11.1 y J11.8)	Las muertes por influenza causadas por virus identificados o no identificados se clasificaron en el grupo de influenza complicada por neumonía, que incluye la manifestación de diferentes síntomas respiratorios que no registraron neumonía como complicación clínica. El grupo de influenza complicada por neumonía abarca la presentación de diversos síntomas respiratorios y la complicación de estos síntomas con neumonía.
Influenza complicada con neumonía (J10.0 y J11.0)	
Otros CIE	
Otras infecciones agudas de las vías respiratorias (J00 - J06 y J20 - J22).	Incluye infecciones del tracto respiratorio, que tuvieron un bajo número de muertes, como la tuberculosis, las infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores y otras.
Otras clasificaciones (A06.5, A15, A16, B33.4, B37.1, B39.2, B40.7, B41.0, B44.0, B44.1, B45.0, B58.3, B90.9)	

Para analizar los datos se utilizaron los programas estadísticos Jamovi 2.7.60 y Microsoft Excel 365. En todos los análisis se consideró un intervalo de confianza del 95% y un error de hasta el 5%.

Las muertes se organizaron en períodos pre pandémico (2014 a 2019), pandémico (2020 a 2022) y post pandémico (2023). Aunque el fin de la pandemia de COVID-19 en Brasil se decretó en mayo de 2022, algunos estados terminaron las medidas de cuarentena en períodos posteriores. Por este motivo, se consideró que 2023 era el período post pandémico.¹¹ La categoría mixta representa a personas con diferentes orígenes étnicos. Se agruparon las personas con educación primaria completa e incompleta o con educación terciaria completa e incompleta. Los hospitales y otros servicios de salud se incluyeron en la categoría de establecimientos de salud. La categoría “desconocido” se refiere a las muertes sin registro de determinadas variables de la CD.

Los datos se analizaron utilizando los siguientes procedimientos:

1. Se calculó el número total y la incidencia media anual de muertes para cada período analizado, teniendo en cuenta los grupos de infección y las variables de causa de muerte. Para cada año, la incidencia se calculó dividiendo el número total de muertes por la población anual y multiplicando el resultado por 100.000. También se calculó el número medio anual de profesionales sanitarios para cada año analizado.
2. Se realizaron regresiones logísticas multinomiales utilizando el método “enter” y el pseudo-R² de Nagelkerke para analizar la odds ratio de las muertes. Los períodos y los datos de CD se consideraron como variables dependientes y factores, respectivamente. Se excluyeron las

variables de educación no materna, así como una muerte por influenza con una variable ausente referida al lugar de la muerte. En el caso de las muertes por bronquiolitis aguda, se excluyó a 17 participantes por su rango de edad (11 a 17 años), una variable ausente referida al lugar de ocurrencia y su origen étnico asiático. Estos datos se excluyeron porque presentaban intersecciones muy bajas y odds ratio indicadas por notación científica. Las comparaciones entre los periodos post pandémico y pre pandémico no se incluyeron en los resultados.

3. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de los valores totales de muertes, profesionales de la salud e indicadores socioeconómicos, considerando los periodos prepandémico y pandémico. Esta prueba no se aplicó a los datos de 2023, debido a la existencia de un único valor para la variable de ese año.
4. Se realizaron pruebas de correlación de Pearson y Spearman con los datos, que tenían una distribución normal y no paramétrica, respectivamente. Las correlaciones se clasificaron como positivas o negativas. Los coeficientes con valores superiores a 0,7 e iguales a 1 se consideraron fuertes o perfectos, respectivamente.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre 2014 y 2023, tal y como se muestra en la tabla 2, aunque las enfermedades graves como la neumonía no especificada y la bronquiolitis representaron un elevado número de muertes pediátricas en general, sus tasas de mortalidad descendieron durante la pandemia. Sin embargo, este periodo también reveló una excepción preocupante: la incidencia de muertes por neumonía bacteriana aumentó. (Tabla 2) Tras la pandemia, esta tendencia se invirtió drásticamente, con un aumento generalizado de la mortalidad en todas las infecciones respiratorias. La mayoría de estas incidencias de muerte pos pandémicas fueron más altas que en el periodo pre pandémico. (Tabla 2)

Tabla 2.

Total, frecuencia relativa (FR) e incidencia de muertes pediátricas por infecciones de las vías respiratorias en los periodos pre pandémico (2014 a 2019), pandémico (2020 a 2022) y pos pandémico (2023) en Brasil, según la 10.^a Clasificación Internacional de Enfermedades. Incidencia y variaciones porcentuales de las muertes por infecciones de las vías respiratorias en la población pediátrica, según la 10.^a Clasificación Internacional de Enfermedades, de 2014 a 2023, en Brasil

Grupos	PRE	PAN	POS	TOTAL	FR
Neumonía	4,22	2,96	4,46	20.870	81,11
Microorganismo no especificado	3,09	1,9	2,96	14.703	57,15
Bacteriano	0,55	0,6	0,95	3.252	12,64
Congénito no especificado	0,47	0,33	0,33	224	8,71
Otras clasificaciones	0,11	0,13	0,21	675	2,62
Bronquiolitis aguda	0,38	0,38	1,06	2.407	9,36
Microorganismo no especificado	0,31	0,25	0,69	1.766	6,86
Microorganismo especificado	0,08	0,12	0,37	641	2,49
Influenza	0,17	0,16	0,39	1.008	3,92
No complicada con neumonía	0,1	0,09	0,18	543	2,11
Complicada con neumonía	0,08	0,07	0,2	465	1,81
Otros	0,25	0,28	0,38	1.444	5,61
Otras infecciones agudas de las vías respiratorias	0,17	0,18	0,26	965	3,75
Otras clasificaciones	0,08	0,1	0,12	479	1,86
Total	5,02	3,78	6,29		25.729

En el periodo pre pandémico, como se muestra en la tabla 3, se registraron mayores incidencias de muerte por infecciones respiratorias en hospitales, en varones, en el grupo de edad de 29 días a 1 año, en personas de raza blanca y mestiza, y en muertes sin atención médica previa ni autopsias. Las variables “grupo de edad” y “escolaridad” presentaron altas incidencias de muerte con registro desconocido. Las regiones del norte, sureste y centro-oeste tuvieron la mayor incidencia de muertes por neumonía, bronquiolitis aguda e influenza. (Tabla 3) Durante la crisis sanitaria de la COVID-19, la región noreste mostró aumentos en la incidencia de muertes por bronquiolitis e influenza, y las regiones norte y centro-oeste mostraron aumentos en la incidencia de bronquiolitis e influenza, respectivamente. (Tabla 3) En 2023, la mayoría de las regiones brasileñas tuvieron una mayor incidencia de muertes que en el periodo pre pandémico. (Tabla 3)

El IDH y el índice de Gini mostraron tendencias de mejora, empeoramiento y estabilización, respectivamente, en los periodos pre pandémico, pandémico y post pandémico. (Tabla 3) El número de profesionales de la salud mostró una tendencia ascendente progresiva anual. (Tabla 3)

Tabla 3.

Índice de desarrollo humano (IDH), índice de Gini (IG) y recursos humanos (RH) e incidencia de muertes pediátricas por neumonía, influenza y bronquiolitis aguda durante los periodos pre pandémico (2014 a 2019), pandémico (2020 a 2022) y pos pandémico (2023) en Brasil, teniendo en cuenta las variables del certificado de defunción.

Años	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
IDH	0,756	0,756	0,758	0,760	0,760	0,766	0,758	0,754	0,760	0,760
IG	0,518	0,519	0,537	0,539	0,545	0,544	0,524	0,544	0,518	0,518
RH	1.586.130	1.652.944	1.731.750	1.828.380	1.953.865	2.074.476	2.246.905	2.521.958	2.689.828	2.868.083
Periodos		PRE	PAN	POS	PRE	PAN	POS	PRE	PAN	POS
Grupos		Neumonía			Bronquiolitis aguda			Influenza		
Regiones										
Centro-Oeste		4,15	3,29	4,44	0,25	0,38	1,58	0,30	0,15	0,93
Nordeste		3,91	2,90	4,11	0,16	0,19	0,92	0,11	0,16	0,31
Norte		8,85	7,17	10,65	0,37	0,31	1,12	0,26	0,36	0,70
Sudeste		3,83	2,29	3,81	0,56	0,53	1,09	0,16	0,13	0,21
Sul		2,25	1,40	2,13	0,44	0,41	0,92	0,21	0,09	0,47
Sex										
Masculino		4,44	3,14	4,68	0,43	0,40	1,21	0,17	0,16	0,36
Femenino		3,98	2,77	4,23	0,34	0,36	0,91	0,17	0,16	0,41
Grupo de edad										
Hasta 28 días		9,87	7,12	6,88	0,22	0,21	0,83	0,03	0,05	0,12
De 29 días a 1 año		21,51	14,66	23,40	3,36	3,47	10,01	0,87	0,72	1,96
De 2 a 4		3,39	2,79	4,79	0,06	0,06	0,12	0,19	0,20	0,26
De 5 a 10		1,06	0,73	1,58	0,00	0,01	0,02	0,07	0,05	0,21
De 11 a 17		1,24	0,95	1,23	0,01	0,00	0,01	0,06	0,08	0,18
Etnia										
Blanca		1,63	0,98	1,58	0,19	0,19	0,50	0,08	0,06	0,20
Negra		0,15	0,12	0,22	0,02	0,02	0,04	0,01	0,01	0,01
Oriental		0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mixta		1,98	1,50	2,19	0,15	0,14	0,44	0,07	0,07	0,15
Indígena		0,24	0,22	0,33	0,01	0,01	0,04	0,01	0,02	0,02
Variable faltante		0,21	0,13	0,14	0,02	0,02	0,04	0,00	0,01	0,01

Continuación tabla 3.

Años	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Nivel de Educacion										
Analfabeto	0,28	0,21	0,31	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,04	
Educación primaria	0,29	0,22	0,38	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02	0,05	
Educación secundaria e terciaria	0,05	0,04	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	
Variable faltante	3,60	2,49	3,73	0,38	0,38	1,05	0,13	0,12	0,28	
Lugar del fallecimiento										
Establecimientos de salud	3,84	2,69	4,14	0,37	0,36	1,02	0,16	0,14	0,36	
Otros	0,37	0,26	0,32	0,01	0,01	0,04	0,01	0,02	0,02	
Variable faltante	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Grupo de edad materna										
Hasta 18 años	0,24	0,14	0,17	0,02	0,02	0,04	0,01	0,00	0,02	
18 a 19	0,21	0,12	0,13	0,03	0,02	0,06	0,00	0,00	0,02	
20 a 29	0,89	0,58	0,86	0,15	0,14	0,45	0,03	0,03	0,05	
Más de 30	0,53	0,38	0,57	0,09	0,10	0,27	0,02	0,01	0,05	
Variable faltante	2,35	1,74	2,73	0,09	0,09	0,24	0,12	0,11	0,25	
Nivel de Educación materno										
Analfabeto	0,14	0,10	0,11	0,02	0,01	0,03	0,00	0,00	0,00	
Educación primaria	0,81	0,46	0,58	0,12	0,09	0,24	0,02	0,02	0,03	
Educación secundaria	0,68	0,45	0,73	0,13	0,14	0,39	0,02	0,02	0,06	
Educación terciaria	0,14	0,12	0,19	0,02	0,03	0,10	0,01	0,00	0,03	
Variable faltante	2,44	1,83	2,85	0,10	0,11	0,29	0,12	0,12	0,26	
Asistencia médica										
Si	2,55	1,85	2,89	0,24	0,24	0,72	0,13	0,11	0,28	
No	0,18	0,13	0,22	0,01	0,00	0,02	0,00	0,01	0,01	
Variable faltante	1,48	0,98	1,36	0,13	0,13	0,32	0,04	0,04	0,10	
Necropsia										
Si	0,73	0,28	0,59	0,03	0,02	0,06	0,03	0,02	0,04	
No	2,16	1,73	2,58	0,22	0,23	0,69	0,10	0,10	0,25	
Variable faltante	1,32	0,95	1,29	0,14	0,13	0,31	0,04	0,04	0,10	

Se detectó una correlación negativa entre el IDH y las muertes por neumonía hasta los 28 días de edad. (Tabla 4) El IDH también presentó una correlación positiva con las muertes por bronquiolitis aguda, considerando las variables Brasil, raza mixta, sexo femenino y masculino, centros de salud, edad materna superior a 30 años y nivel de educación secundaria de la madre. (Tabla 4) Además, el IDH obtuvo una correlación positiva con las muertes por influenza, considerando la raza negra, el grupo de edad de 5 a 10 años, el analfabetismo y el grupo de edad materna de 18 a 19 años en el período pre pandémico. (Tabla 4)

El índice de Gini solo mostró correlaciones negativas con las muertes por neumonía, considerando la edad materna menor de 29 años y la educación primaria materna. Este índice se correlacionó positivamente con las muertes por bronquiolitis, considerando las variables Brasil, raza blanca, sexo masculino, hospitales, rango de edad materna de 20 a 29 años y escolaridad materna promedio. Este indicador también se correlacionó positivamente con las muertes por influenza, considerando las variables sexo masculino, raza mixta, escolaridad primaria y escolaridad secundaria materna.

El número de profesionales sanitarios se correlacionó negativamente con las muertes por neumonía, teniendo en cuenta el grupo de edad de menos de 28 días, la edad materna inferior a 18 años y el nivel educativo primario de la madre. (Tabla 4) Además, estas cantidades se correlacionaron positivamente con las muertes por bronquiolitis, teniendo en cuenta las variables Brasil, ambos sexos, etnias blanca y mixta, y educación secundaria, hospitales. Además, estas cantidades de profesionales se correlacionaron positivamente con las muertes por influenza entre los hijos de madres analfabetas. (Tabla 4)

Durante el periodo pre pandémico, todos los indicadores socioeconómicos y los recursos humanos se correlacionaron con las muertes de recién nacidos, lactantes y niños en edad preescolar causadas por neumonía, bronquiolitis aguda e influenza, respectivamente; sin embargo, solo se obtuvieron correlaciones negativas con las muertes por neumonía. (Tabla 4) Además, los indicadores socioeconómicos y el número de profesionales se correlacionaron con la mayoría de las muertes por bronquiolitis aguda e influenza en las que no se realizaron autopsias. (Tabla 4) Además, solo las muertes por bronquiolitis se correlacionaron positivamente con el número de profesionales de la salud. (Tabla 4)

Durante la pandemia, el número de trabajadores sanitarios se correlacionó positivamente con las muertes por bronquiolitis, teniendo en cuenta las variables rango de edad de 0 a 28 días ($p = 0,036$, $R = 0,998$) y necropsias ($p = 0,027$, $R = 0,999$), y se correlacionó positivamente con las muertes por influenza en la población indígena ($p = 0,033$, $R = 0,999$).

Tabla 4.

Correlaciones de Pearson y Spearman entre las muertes y el Índice de Desarrollo Humano (IDH), el índice de Gini (IG) y los recursos humanos (RH) en el periodo prepandémico en Brasil.

Grupos	IDH	Límite inferior	Límite superior	IG	Límite inferior	Límite superior	RH	Límite inferior	Límite superior
Neumonía									
Grupo de edad: hasta 28 días	-0,854	-0,984	-0,137	-0,969	-0,997	-0,736	-0,956	-0,995	-0,643
Grupo de edad materna: hasta 18 años	-	-	-	-0,94	-0,994	-0,542	-0,852	-0,984	-0,132
Grupo de edad materna: 20 a 29 años	-	-	-	-0,813	-0,979	-0,005	-	-	-
Grupo de edad materna: 30 o más	-	-	-	-0,795	-0,976	0,048	-	-	-
Nível de educación materno primário	-	-	-	-0,864	-0,985	-0,176	-0,822	-0,98	-0,032
Bronquiolitis aguda									
Brasil	0,916	0,405	0,991	0,883	0,254	0,987	0,988	0,895	0,999
Masculino	0,908	0,364	0,990	0,934	0,506	0,993	0,977	0,799	0,998
Femenino	0,820	0,025	0,980	0,841*	-0,348	0,956	0,892	0,291	0,988
29 días a 1 año	0,938	0,529	0,993	0,897	0,312	0,989	0,991	0,915	0,999
Branco	-	-	-	0,935	0,511	0,993	0,919	0,420	0,991
Raza mixta	0,890	0,281	0,988	-	-	-	0,944	0,564	0,994
Estabelecimentos de salud	0,930	0,486	0,993	0,904	0,345	0,990	0,994	0,943	0,999
Grupo de edad materna: 20 a 29 años	-	-	-	0,851	0,128	0,983	0,864	0,176	0,985

Continuación tabla 4.

Grupo de edad materna: 30 o más	-	-	-	0,792	-0,054	0,976	0,893	0,295	0,988
Nível de educación materno secundário	0,879	0,235	0,987	0,874	0,214	0,986	0,946	0,580	0,994
Prestación de asistencia médica	0,905	0,351	0,990	0,968	0,726	0,997	0,959	0,667	0,996
No necropsias	0,940	0,542	0,994	0,942	0,552	0,994	0,975	0,780	1,000
Influenza									
Masculino	-	-	-	0,848	0,117	0,983	-	-	-
Grupo de edad: 5 a 10 años	0,819	0,979	0,022	0,863	0,170	0,985	0,931	0,488	0,993
Negro	0,848	0,983	0,117	-	-	-	-	-	-
Raza mixta	-			0,876	0,223	0,986	-	-	-
Analfabeto	0,869	0,985	0,193	-	-	-	-	-	-
Educación primária	-			0,830	0,057	0,981	-	-	-
Grupo de edad materna: 18 a 19 años	0,966	0,999	0,066	-	-	-	-	-	-
Nível de educación materno: analfabeto	-	-	-	-	-	-	0,894	-0,181	0,969
Nível de educación materno secundário	-	-	-	0,919	-0,328	0,958	-	-	-
No necropsias	0,883	0,949	-0,415	-	-	-	0,886*	-0,222	0,967

*Resultados obtenidos con la prueba de correlación de Spearman.

En comparación con el periodo pre pandémico, la razón de probabilidades de muerte por neumonía en el grupo de edad de 2 a 4 años fue mayor que en el de los recién nacidos. (Tabla 5) Además, las etnias afrodescendientes e indígenas obtuvieron razones de probabilidades de muerte por neumonía e influenza más altas en comparación con las personas blancas. (Tabla 5) Las razones de probabilidad de muerte por algunas infecciones, considerando la edad materna superior a 30 años y el nivel de educación terciaria de la madre, fueron más altas en el periodo pandémico. (Tabla 5)

Después de la pandemia, las razones de probabilidad de muerte por neumonía fueron más altas en todos los grupos de edad. (Tabla 5) Las razones de probabilidad de muerte entre las personas negras y en los centros de salud fueron más bajas en comparación con las personas blancas y otros lugares de muerte en 2023. (Tabla 5) Durante este periodo, las razones de probabilidad de muerte relacionadas con la edad materna avanzada y las autopsias fueron más altas en comparación con el periodo pandémico. (Tabla 5)

Tabla 5.

Odds ratios (OR) para las muertes pediátricas por infecciones respiratorias en Brasil durante los periodos pandémico (PAN) y pos pandémico (POS) en comparación con los periodos de referencia pre pandémico (PRE) y pandémico (PAN), teniendo en cuenta el valor p y los límites inferiores (LL) y superiores (UL) del OR.

Grupos		Neumonía				Bronquiolitis aguda				Influenza			
Nagelkerke Pseudo-R cuadrado		0,020				0,024				0,062			
Variable	Referencia	p	OR	LL	UL	p	OR	LL	UL	p	OR	LL	UL
Sexo													
Femenino	Masculino	0,368	0,96	0,90	1,03	0,439	1,08	0,88	1,32	0,818	0,96	0,70	1,31
Grupo de edad													
29 días a 1 año	0 a 28 días	0,392	0,95	0,85	1,06	0,874	1,04	0,58	1,89	0,471	0,59	0,14	2,43
2 a 4 años		0,035	1,18	1,01	1,37	0,884	1,06	0,44	2,54	0,998	1,00	0,22	4,41
5 a 10 años		0,992	0,99	0,84	1,18	0,685	1,38	0,28	6,79	0,687	0,73	0,16	3,33
11 a 17 años		0,591	1,04	0,89	1,22	-	-	-	-	0,638	1,43	0,32	6,35
Etnia													
Negro	Branco	<0,001	1,36	1,14	1,63	0,220	1,30	0,85	2,00	0,042	2,23	1,02	4,85
Oriental		0,881	1,06	0,47	2,37	-	-	-	-	0,979	0,96	0,09	1,01
Mixta		<0,001	1,25	1,16	1,35	0,587	0,94	0,75	1,16	0,033	1,45	1,03	2,04
Indígenas		<0,001	1,45	1,25	1,69	0,877	0,94	0,45	1,97	0,001	3,11	1,57	6,13
Variable faltante		0,860	0,98	0,83	1,16	0,419	0,82	0,51	1,31	0,025	2,59	1,28	5,95
Lugar del fallecimiento													
Establecimientos de salud	Otros	0,508	0,95	0,83	1,09	0,416	1,26	0,72	2,20	0,262	0,71	0,39	1,28
Variable faltante		0,310	0,52	0,15	1,81	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupo de edad materna													
18 a 19 años	Hasta 18 años	0,839	0,97	0,78	1,22	0,267	0,73	0,42	1,27	0,762	1,24	0,29	5,24
20 a 29 años		0,357	1,08	0,91	1,28	0,691	0,91	0,59	1,41	0,360	1,62	0,57	4,62
30 años o más		0,045	1,20	1,00	1,44	0,868	0,96	0,60	1,51	0,790	1,16	0,37	3,59
Variable faltante		0,256	0,87	0,69	1,10	0,261	0,71	0,39	1,28	0,531	0,63	0,15	2,61
Nivel de educación materno													
Educación primaria	Analfabeto	0,330	0,90	0,73	1,11	0,828	0,93	0,51	1,69	0,209	2,50	0,59	1,05
Educación secundaria		0,419	1,09	0,88	1,35	0,233	1,42	0,79	2,55	0,155	2,88	0,66	1,24
Educación terciaria		0,044	1,30	1,00	1,69	0,065	1,86	0,96	3,61	0,249	2,69	0,50	1,45
Variable faltante		0,007	1,37	1,09	1,73	0,062	1,78	0,97	3,29	0,049	5,14	1,00	2,63
Asistencia médica													
Si	No	0,086	0,85	0,71	1,02	0,303	1,60	0,65	3,95	0,013	0,31	0,12	0,78
Variable faltante		0,011	0,76	0,62	0,94	0,073	2,43	0,92	6,41	0,130	0,43	0,14	1,28
Necropsia													
Si	No	<0,001	0,49	0,44	0,55	0,005	0,50	0,31	0,81	0,033	0,60	0,37	0,96
Variable faltante		0,848	0,98	0,86	1,12	0,012	0,60	0,40	0,89	0,778	0,90	0,46	1,77
Pos-pandemia vs. pandemia													
Variable	Referencia	p	OR	LL	UL	p	OR	LL	UL	p	OR	LL	UL
Sexo													
Femenino	Masculino	0,986	0,99	0,90	1,10	0,118	0,82	0,65	1,05	0,383	1,18	0,80	1,75

(Continuación tabla 5).

Grupo de edad													
29 días a 1 año	0 a 28 días	<0,001	1,77	1,46	2,15	0,411	0,75	0,39	1,47	0,943	1,06	0,20	5,40
2 a 4 años		<0,001	2,05	1,60	2,62	0,242	0,53	0,18	1,53	0,559	0,59	0,10	3,42
5 a 10 años		<0,001	2,65	2,04	3,46	0,709	0,71	0,12	4,19	0,494	1,84	0,31	1,07
11 a 17 años		<0,001	1,56	1,20	2,03	-	-	-	-	0,971	1,03	0,18	5,86
Etnia													
Negro	Branco	0,454	1,10	0,85	1,41	0,159	0,67	0,38	1,17	0,021	0,21	0,05	0,79
Oriental		0,330	1,66	0,59	4,61	0,117	1,22	0,95	1,58	0,939	0,89	0,04	1,67
Mixta		0,240	0,93	0,83	1,04	0,057	2,11	0,97	4,58	0,080	0,68	0,45	1,04
Indígenas		0,308	1,12	0,89	1,40	0,473	0,80	0,43	1,47	0,065	0,42	0,16	1,05
Variable faltante		0,019	0,71	0,53	0,94	-	-	-	-	0,280	0,56	0,19	1,60
Lugar del fallecimiento													
Establecimientos de salud	Otros	0,002	0,72	0,58	0,89	0,719	0,88	0,46	1,71	0,156	1,77	0,80	3,91
Variable faltante		0,698	0,63	0,06	6,18	-	-	-	-				
Grupo de edad materna													
18 a 19 años	Hasta 18 años	0,235	0,79	0,54	1,15	0,582	1,22	0,59	2,51	0,057	0,30	0,08	1,03
20 a 29 años		0,624	1,07	0,81	1,41	0,113	1,58	0,89	2,80	0,387	0,56	0,15	2,07
30 años o más		0,629	1,07	0,80	1,43	0,246	1,41	0,78	2,56	0,093	0,25	0,05	1,25
Variable faltante		0,995	1,00	0,69	1,43	0,287	1,48	0,71	3,07	-	-	-	-
Nível de educación materno													
Educación primária	Analfabeto	0,418	1,15	0,81	1,62	0,928	0,96	0,47	1,99	0,565	0,56	0,07	4,02
Educación secundária		0,029	1,46	1,03	2,06	0,873	0,94	0,46	1,91	0,938	0,92	0,12	6,75
Educación terciaria		0,048	1,50	1,00	2,26	0,844	1,08	0,49	2,36	0,594	1,80	0,20	1,57
Variable faltante		0,250	1,24	0,85	1,81	0,872	0,94	0,45	1,97	0,908	1,13	0,13	9,68
Asistencia médica													
Sí	No	0,366	0,88	0,68	1,15	0,502	0,70	0,25	1,96	0,714	1,23	0,40	3,75
Variable faltante		0,163	0,80	0,59	1,09	0,461	0,65	0,21	2,00	0,983	0,98	0,25	3,80
Necropsia													
Sí	No	<0,001	1,46	1,23	1,73	0,414	1,26	0,71	2,23	0,547	0,82	0,44	1,53
Variable faltante		0,956	0,99	0,81	1,21	0,559	0,86	0,53	1,40	0,860	1,08	0,45	2,55

Discusión

Factores que influyen en el diagnóstico y la susceptibilidad a las infecciones

En este estudio, la mayoría de las muertes fueron causadas por neumonía de etiología no especificada. Esto también se identificó en un estudio realizado en Belo Horizonte, Brasil, en el que predominaron las muertes registradas como síndrome respiratorio agudo grave no especificado en los periodos pre pandémico y pandémico.¹²

La dificultad para identificar la etiología está relacionada con las similitudes en las manifestaciones clínicas de las infecciones respiratorias¹³ y la existencia de dos o más agentes en las coinfecciones, en las que puede producirse una respuesta inmunitaria excesiva que daña los tejidos sanos.¹⁴

Este estudio mostró reducciones en la mayoría de las incidencias de muerte durante la pandemia. Se han detectado hallazgos similares en estudios estadounidenses e israelíes, como re-

ducciones significativas en los casos de influenza, rinovirus y enterovirus¹⁵⁻¹⁶ y en la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad en niños.¹⁷ Estos hallazgos se relacionaron con los efectos de las intervenciones no farmacológicas.¹⁵⁻¹⁷

Por otro lado, este estudio también encontró un aumento en la incidencia de muertes no causadas por el virus de la influenza. Esto también se evidenció en un estudio estadounidense que detectó un aumento en los casos de infecciones por rinovirus y enterovirus, que fueron más altos que en los años previos a la pandemia.¹⁵⁻¹⁶ Esto se ha relacionado con una mayor resistencia a los productos desinfectantes y a las condiciones climáticas extremas por parte de los virus sin envoltura.¹⁸

Por otro lado, en este estudio y en otro realizado en Egipto se observó un aumento de la incidencia de muertes por infecciones respiratorias, en el que se detectaron epidemias repentinas y graves causadas por el virus respiratorio sincitial, junto con un aumento de los casos de neumonía complicada y sinusitis en niñas y niños.¹⁹ Estos hallazgos se relacionaron con la flexibilidad de las intervenciones no farmacológicas^{19,20} y la reducción de la cobertura de vacunación debido a la influencia de la polarización política y la información falsa.^{21,22}

Además, algunos estudios brasileños han demostrado que el número máximo de hospitalizaciones por neumonía y SARS tenía una correlación positiva con las altas precipitaciones y la temperatura máxima del aire, respectivamente; y una correlación negativa con la temperatura mínima del aire.²³⁻²⁴ Además, el aumento de la mortalidad respiratoria infantil está correlacionado con la alta contaminación por ozono y dióxido de nitrógeno, debido al debilitamiento de la función pulmonar causado por los efectos oxidativos.²⁵

En este estudio no se detectaron odds ratios para las muertes según el género. A pesar de ello, las muertes por género y las odds ratios para la muerte en grupos mayores de 1 año pueden estar relacionadas con diferencias hormonales y genéticas²⁶ y con una reducción de la inmunestimulación debido a una menor exposición viral como resultado del uso de intervenciones no farmacológicas.²⁷

Además, la visión estereotipada colectiva de la masculinidad, según la cual los grupos masculinos no deben expresar vulnerabilidad, puede reducir la percepción de la gravedad de las enfermedades por parte de los cuidadores de los niños, lo que les disuade de buscar asistencia médica.²⁸ Esto también puede estar asociado con el tabaquismo y el consumo de alcohol, que tienen un efecto inmunosupresor y contribuyen a la muerte por infecciones respiratorias.²⁹ Estas prácticas pueden ser fomentadas por los familiares, el deseo de socializar y romper las reglas.²⁹ El tabaquismo pasivo en la familia expone a los niños a altas concentraciones de nicotina y monóxido de carbono.²⁹

Influencia de los factores socioeconómicos

En este estudio se observaron aumentos en el índice de desarrollo humano (IDH) y en los recursos humanos, y se encontraron correlaciones negativas entre las muertes por neumonía y el IDH, y el número de profesionales de la salud en los años previos a la pandemia. Esto puede estar asociado con el aumento de la esperanza de vida favorecido por la expansión de la cobertura de vacunación y las políticas públicas pediátricas, lo que contribuye a la reducción progresiva de la mortalidad infantil por infecciones respiratorias.³⁰

Por otro lado, las muertes por otras infecciones se correlacionaron positivamente con el IDH, el índice de Gini y los recursos humanos. La correlación positiva entre el IDH y las muertes puede estar relacionada, en el contexto pre pandémico, con el aumento de la urbanización, la mejora en la notificación de casos y muertes, y el aumento de la esperanza de vida debido a las mejoras en las enfermedades cardiovasculares, mientras que las infecciones no contribuyeron al aumento de la esperanza de vida al nacer.³¹

Por el contrario, estos resultados pueden entenderse por los efectos de la crisis socioeconómica y política brasileña, como la sobrecarga de los servicios de salud, la baja densidad de recursos humanos en lugares vulnerables, la falta crónica de financiación, la desorganización ad-

ministrativa, la reducción de la cobertura de vacunación, la asistencia escolar y el seguimiento pediátrico en las unidades básicas de salud.³² Estos problemas se han agravado durante la pandemia de COVID-19 por la reducción de la atención médica, las necropsias, la insuficiencia de pruebas de laboratorio para confirmar los casos de la enfermedad y las deficiencias en la notificación.³³ Se estima que el 90,8% de los casos de COVID-19 no se han notificado.³³

En este estudio, se observaron correlaciones estadísticas y odds ratios entre las muertes y los grupos con bajos niveles de educación, lo que puede estar asociado con dificultades para acceder, comprender y adherirse a la información sobre medidas no farmacológicas, vacunas y equipo de protección personal.³⁴ Durante la pandemia de COVID-19, el bajo nivel educativo puede estar relacionado con el cierre de escuelas, lo que reduce el rendimiento escolar, el suministro de alimentos para los niños y la detección temprana de enfermedades respiratorias.³⁵

La razón de posibilidades y las correlaciones detectadas para las muertes por infecciones en grupos de niños de comunidades indígenas y afrodescendientes pueden estar asociadas con la discriminación racial, el empeoramiento de la desigualdad socioeconómica y las condiciones de vivienda y saneamiento extremadamente deficientes, que se han visto agravadas por el empeoramiento de los problemas socioeconómicos en Brasil.³⁶

Las diferencias en la incidencia de la mortalidad pueden estar relacionadas con la distribución desigual de los recursos económicos en Brasil, especialmente en las regiones del norte y noreste.³⁷ Por ejemplo, en Manaos, una ciudad de la región norte, se han registrado altas tasas de mortalidad infantil debido a infecciones respiratorias, debido a la falta de camas hospitalarias y equipos de ventilación mecánica.³⁴

Tras la pandemia, a pesar de la recuperación detectada en la economía brasileña, se observaron los efectos de la crisis socioeconómica, como el aumento de la mortalidad infantil por complicaciones derivadas de infecciones respiratorias, especialmente en los municipios más vulnerables.^{21,38}

Limitaciones

Dado que esta investigación es un estudio ecológico de población, no es posible establecer riesgos individuales ni relaciones causales entre las muertes y los factores socioeconómicos y climáticos, ni la implementación de intervenciones no farmacológicas. Las asociaciones detectadas entre las muertes y las variables de DO, y los factores socioeconómicos pueden estar influenciadas por factores de confusión que se han destacado en otros estudios pero que no se pudieron controlar en este estudio; como el número significativo de muertes por agentes etiológicos no especificados, la falta de detalles sobre los síntomas y la similitud de los síntomas entre las infecciones, la heterogeneidad de los factores climáticos y socioeconómicos a nivel regional en Brasil y el cumplimiento de las medidas no farmacológicas en la circulación de agentes infecciosos. Otro factor limitante fue la información insuficiente sobre los factores socioeconómicos y demográficos, y sobre los agentes etiológicos especificados, ya que esto restringió el análisis de la influencia de los indicadores socioeconómicos y la etiología, y limitó el recuento de muertes.

Conclusiones

El objetivo de este estudio fue analizar el perfil epidemiológico de las muertes por infecciones respiratorias, a través de hallazgos como el predominio de causas no especificadas y la reducción de la incidencia durante la pandemia. Estos resultados se relacionaron con las dificultades en el diagnóstico etiológico, las características de los patógenos y los cambios en la circulación de los agentes infecciosos debido a la influencia de las medidas no farmacológicas. Además, a través de los odds ratios y las correlaciones estadísticas detectadas en este estudio, se observó que los niños de poblaciones vulnerables sufren un mayor impacto de la crisis económica.

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.

Declaración de cumplimiento ético: debido al uso de datos de dominio público, este estudio cumple con las normas éticas para la investigación con seres humanos establecidas por la Resolución 466/2012 del Consejo Nacional de Salud. Por lo tanto, este estudio no necesita ser sometido al Comité de Ética en Investigación.

Contribuciones de los autores: NLCD: conceptualización; curaduría de datos; análisis formal; investigación; metodología; software; validación; visualización; borrador original; escritura, revisión y edición. ABL, JVBP, WPS, RLS: conceptualización; análisis formal; validación; visualización; escritura, revisión y edición. SVO, WTH: conceptualización; análisis formal; adquisición de fondos; metodología; administración del proyecto; recursos; supervisión; validación; borrador original; escritura, revisión y edición.

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

Referencias

1. Moura DNA, Silva RCV, de Assumpcao DM, Oliveira JSM, Coelho Cunha IF, de Santana Cabral Silva AP et al. Temporal trend of mortality from infectious respiratory diseases in childhood, in Minas Gerais, 2000–2020. *Epidemiol Serv Saude* 2023;32(3):e2022796. <https://doi.org/10.1590/s2237-96222023000300006.en>
2. Sociedade Brasileira de Pediatria. Acute Respiratory Failure. Departamento Científico de Terapia Intensiva. Sociedade Brasileira de Pediatria 2017. [Internet]. [Consultado 8 jul 2025]. Disponible en: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Terapia_-_Insuficiencia_Respiratoria_Aguda.pdf
3. Alves LAGB, Oliveira LM, Pedrosa B, Bahls A. Acute respiratory infections reported in hospitalized children during the COVID-19 pandemic: factors associated with admissions, readmissions, complications, and mortality. *Rev Stricto Sensu* 2024;9(2):66–75. <https://doi.org/10.24222/2525-3395.2024v9n2p066>
4. Costa DCAR, Moreira JPL, Cardoso AM, Mattos LV, Andrietta LS, Bahia L et al. Economic crisis and disparities in expenditure, supply, and use of public and private health services in Brazil between 2011 and 2019. *Cad Saude Publica* 2022;38(10):e00262221. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT262221>
5. Ministério da Saúde. Informações de Saúde – TABNET. [Internet]. [Consultado 8 jul 2025]. Disponible en: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
6. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM. [Internet]. [Consultado 8 jul 2025]. Disponible en: <https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/dados-abertos/sim/>
7. Ministério da Saúde. Transferência de arquivos – DATASUS. [Internet]. [Consultado 8 jul 2025]. Disponible en: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>
8. Ministério da Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – CNES. [Internet]. [Consultado 8 jul 2025]. Disponible en: <https://cnes.datasus.gov.br/pages/sobre/institucional.jsp>
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Population projections. [Internet]. [Consultado 8 jul 2025]. Disponible en: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
10. United Nations Development Programme. Human Development Report 2023–24. [Internet]. [Consultado 8 jul 2025]. Disponible en: <https://hdr.undp.org/content/human-development-report-2023-24>
11. Ministério da Saúde. Ministry of Health declares end of Public Health Emergency of National Importance due to COVID-19. 2022. [Internet]. [Consultado 15 jul 2025]. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-em-saude-publica-de-importancia-nacional-pela-covid-19>
12. Lauer ID. Effects of the SARS-CoV-2 Pandemic on morbidity and mortality from Severe Acute Respiratory Syndrome in Belo Horizonte – 2013 to 2023 [thesis]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2024. [Internet]. [Consultado 15 jul 2025]. Disponible en: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/56399>
13. Shen C, Min T, Song X, Zhang G, Liang J, Yu H et al. Comparative analysis of early-stage clinical features between COVID-19 and influenza A H1N1 virus pneumonia. *Front Public Health* 2020;8:206. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00206>
14. Ma S, Lai X, Chen Z, Tu S, Qin K et al. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;96:683–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.068>
15. Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S. Epidemiology of respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Viruses* 2023;15(5):1160. <https://doi.org/10.3390/v15051160>
16. Rankin DA, Spieker AJ, Perez A, Stahl AL, Rahman HK, Stewart LS et al. Circulation of rhinoviruses and/or enteroviruses in pediatric patients with acute respiratory illness before and during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw Open* 2023;6(1):e2254909. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54909>
17. Danino D, Ben-Shimol S, Van der Beek BA, Givon-Lavi N, Avni YS, Greenberg D et al. Decline in pneumococcal disease in young children during the COVID-19 pandemic in Israel. *Clin Infect Dis* 2022;75(9):e1154–64. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1014>
18. Firquet S, Beaujard S, Lobert PE, Sané F, Caloone D, Izard D et al. Survival of enveloped and non-enveloped viruses on inanimate surfaces. *Microbes Environ* 2015;30(2):140–4. <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME14145>
19. Martin B, DeWitt P, Russel S, Haendel M, Sanchez-Pinto N, Albers DJ et al. The recent increase in invasive bacterial infections: A report from the National COVID Cohort Collaborative. *Pediatr Infect Dis J* 2024;44(3):217–27. <https://doi.org/10.1097/INF.00000000000004575>
20. Fahim M, Abu ElSood H, AbdElGawad B, Deghedy O, Naguib A, Roshdy WH et al. Adapting an integrated acute respiratory infections sentinel surveillance to the COVID-19 pandemic requirements, Egypt, 2020–2022. *Public Health Pract* 2023;5:100358. <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2023.100358>
21. Zeynali Bujani M, Behnampour M, Rahimi N, Safari T, Khazaei Feizabad A, Sarbazi Hossein A et al. The effect of influenza vaccination on COVID-19 morbidity, severity and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Malays J Med Sci* 2021;28(6):20–31. <https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.6.3>

22. Andrade IPA, Rocha NP, Silva CP, Neves LAS et al. Analysis of Influenza Vaccination Coverage in Brazil from 2013 to 2023. *Rev ft* 2025;29(143):43–44. <https://doi.org/10.69849/revistaft/cl10202502201143>
23. Santos LKC, Aleixo NCR, Júnior LN. Climatic conditions and social vulnerability in pneumonia morbidity in Manaus, Amazonas, Brazil. *RBClima* 2024;34(20):837–65. <https://doi.org/10.55761/abclima.v34i20.17597>
24. Silva Junior SV, Ramalho JPG, Reis RK, Oliveira e Silva AC, Freire MAM. Impact of social determinants of health on respiratory illness from COVID and other viruses. *Contrib Cienc Soc* 2024;17(4):e6500. <https://doi.org/10.55905/revconv.17n.4-229>
25. Mota MV. Air quality correlation with the COVID-19 pandemic [monograph]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2021. [Internet]. [Consultado 15 jul 2025]. Disponible en: https://monografias.ufop.br/bitstream/35400000/3806/1/MONOGRAFIA_CorrelacaoQualidadeAr.pdf
26. Lunzen J, Altfeld M. Sex differences in infectious diseases – common but neglected. *J Infect Dis* 2014;209(Suppl 3):S79–80. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu159>
27. Azambuja HCS, Carrijo MF, Martins TCR, Luchesi BM. The impact of influenza vaccination on morbidity and mortality among the elderly in Brazilian regions between 2010 and 2019. *Cad Saude Publica* 2020;36:e00040120. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040120>
28. Paula CR, Pelazza BB, Lima FHA, Maia LG, Araújo RCG, Tacsí YRC et al. Male mortality from conditions sensitive to primary care from the perspective of the national health policy. *Rev Eletr Acervo Saude* 2023;7:e12945. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2394477/v1>
29. André MFS, Alves APB, Barreto HCS, Almeida SL, Rodrigues FS, Alves PTB et al. Factors related to smoking practices among adolescents and young people in an indigenous community in Roraima state. *Rev Eletr Acervo Saude* 2022;15(2):e9595. <https://doi.org/10.25248/REAS.e9595.2022>
30. Rocha IP, Ventura LS, Brito SA, Carmo TB, Aragão AS, Souza LLL et al. *Cad Pedagógico* 2022;22(5):1–21. <https://doi.org/10.54033/cadpedv22n5-001>
31. Bomfim WC, Mirela CSC. Changes in life expectancy in Brazil: Analyzing the past and the future, from 1950 to 2095. *Rev NUPEM* 2021;13:210–223. <https://doi.org/10.33871/nupem.2021.13.29.210-223>
32. Pereira HS, Rodrigues FS. Effects of the COVID-19 pandemic on the HDI in Brazil: a bibliographic research with documentary analysis. *Rev Científica UFMS* 2021;5(1).
33. Orellana JDY, Cunha GM, Marrero L, Moreira RI, Leite IC, Horta BL et al. Excess deaths during the COVID-19 pandemic: underreporting and regional inequalities in Brazil. *Cad Saude Publica* 2020;36(1):e00259120. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00259120>
34. Faria RM, Jantsch LB, Neves ET, Hausen CF, Barros APZ de, Sehnem GD. Social and territorial inequalities in the mortality of children and adolescents due to COVID-19 in Brazil. *Rev Bras Enferm* 2022;75(6):e20210482. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0482>
35. Ferreira Júnior CL, Cruz CSS, Jesus KD, Carvalho CP, Neves KR. Assessment of correlation between incidence, hospitalization and mortality by COVID-19 with the Municipal Human Development Index-IDHM in a health macro-region of Minas Gerais. *RSD* 2022;11(1):e50111125351. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.25351>
36. Oliveira F. Black children, pandemic and inequalities. *Cienc Saude Colet* 2020;25(10):3943–54. <https://doi.org/10.18224/frag.v33i4.13802>
37. Bigoni A, Malik AM, Tasca R, Martins Carrera MC, Schiesari LMC, Gambardella DD et al. Brazil's health system functionality amidst the COVID-19 pandemic: an analysis of resilience. *Lancet Reg Health Am* 2022;10:100222. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100222>
38. Araujo MSM, Branco MRFC, Costa SSB, Oliveira DC, Queiroz RCS, Pasklan ANP et al. Hospital mortality from COVID-19 in children and adolescents in the interior and metropolitan region of Brazil, 2020–2021. *Rev Eletr Acervo Saude* 2023;23(5):e12256. <https://doi.org/10.25248/reas.e12256.2023>

RECIBIDO:
20 agosto 2025
APROBADO:
24 octubre 2025

Enfermedad neumocócica invasiva en adultos hospitalizados: estudio de costos directos en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires

Cost Analysis of Hospitalization due to Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in a Public Hospital in Buenos Aires

Martín Sivori¹ , Daniel Pascansky¹ , Soledad Prigioni¹ , Laura González² , Marcela Mancuso² , Adriana Tarzio³ 

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Hospital "Dr. J. M. Ramos Mejía", Unidad de Neumotisiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Hospital "Dr. J. M. Ramos Mejía", División Arancelamiento, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

³ Hospital "Dr. J. M. Ramos Mejía", División Laboratorio Central, Sección Bacteriología. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Autor corresponsal:

Martín Sivori. E-mail: sivorimartin@yahoo.com

Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía Unidad de Neumotisiología. Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: No hay estudios de costos directos de la hospitalización por enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en Argentina.

Objetivos: Determinar la estructura de costos directos de pacientes hospitalizados por ENI en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires en el año 2022.

Métodos: Se evaluaron pacientes adultos hospitalizados por ENI de 2022 en un hospital público. El diagnóstico fue por hemocultivos positivos para *Streptococcus pneumoniae* o LCR. Se determinaron los costos directos desde la perspectiva del financiador, según modulación de internación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (junio de 2024), a una cotización oficial venta con paridad peso/dólar de 918 pesos /dólar.

Resultados: De 24 pacientes con ENI, 83% fueron por neumonía y 17% por meningitis. La edad fue 72 años mediana (RIQ 67,5-75); género masculino 54%; 85% tabaquistas; vacunación antineumocócica completa 8,3%. Se determinó alta prevalencia de comorbilidades (índice Charlson 6 mediana (RIQ 5-8)). La duración de la internación en guardia fue 1 día de mediana (RIQ 0,5-1) y 7 días en piso (4-20).

El costo directo fue 3.795,91 dólares/paciente. El costo directo no modulado fue 25,65% del total (24,1% medicamentos; 75,09% estudios).

Conclusión: Los pacientes hospitalizados por ENI fueron en su mayoría hombres mayores de 70 años con alta carga de comorbilidades. Menos del 10% tenían cobertura vacunal. El costo directo desde la perspectiva del financiador fue de 3.795,9 dólares/paciente. Una cuarta parte del costo no estuvo modulado. Se deberán extremar las medidas para asegurar una mayor cobertura vacunal a la población de riesgo.

Palabras claves: neumococo; enfermedad invasiva; hospitalizaciones; costo directo; gastos.

Abstract

Introduction: There are no direct cost studies of hospitalization for invasive pneumococcal disease (IPD) in Argentina.

Objectives: To determine the direct cost structure for patients hospitalized with IPD at a public hospital in City of Buenos Aires in 2022.

Methods: We evaluated adult patients hospitalized with IPD in 2022 at a public hospital. Diagnosis was confirmed by positive blood cultures for *Streptococcus pneumoniae* or CSF. Direct costs were determined from the funder's perspective, based on the hospitalization cost model from the Government of the City of Buenos Aires as of June 2024, using an official exchange rate of 918 pesos per dollar.

Results: Of 24 patients with IPD, 83% had pneumonia and 17% had meningitis. The median age was 72 years (IQR 67.5-75); 54% were male; 85% were smokers; and 8.3% had a complete pneumococcal vaccination. A high prevalence of comorbidities was found (median Charlson comorbidity index 6, IQR 5-8). The median length of stay in the emergency room was 1 day (IQR 0.5-1) and 7 days on the ward (4-20). The direct cost was \$3,795.91 per patient. The non-modulated direct cost was 25.65% of the total (24.1% for medications; 75.09% for tests).

Conclusion: Patients hospitalized with IPD were mostly men over 70 years old with a high burden of comorbidities. Less than 10% had full vaccine coverage. The direct cost from the funder's perspective was \$3,795.9 per patient. A quarter of the cost was not modulated. Measures should be intensified to ensure greater vaccine coverage for the at-risk population.

Key words: invasive pneumococcal disease; pneumonia; hospitalizations; costs; expense.

Introducción

El *Streptococcus pneumoniae* es el principal patógeno en el tracto respiratorio de los adultos, en especial de los ancianos e inmunocomprometidos, aunque su incidencia en la actualidad se redujo notablemente a raíz de las vacunas conjugadas y la disponibilidad de estudios bacteriológicos más sensibles.¹⁻³ También afecta a niños menores de 5 años, especialmente menores de 2 años. Las enfermedades causadas por neumococo se pueden manifestar en formas localizadas o como infecciones de mucosas (por ejemplo: otitis media aguda, sinusitis o neumonía aguda de la comunidad-NAC-); o como formas invasivas o no mucosas (ENI) que afectan tejidos, órganos y/o fluidos generalmente estériles (neumonía bacteriémica, meningitis, bacteriemia/sepsis, artritis y osteomielitis).¹⁻³ Aunque estas últimas son menos frecuentes, tienen una mayor tasa de mortalidad.¹⁻³ Es la segunda bacteria más frecuente en la etiología de la meningitis y produce la mitad de las otitis medias agudas de los niños.¹⁻³

Diversos estudios han estudiado la etiología de las NAC.²⁻⁴ El estudio EPIC demostró, entre 2.259 pacientes adultos hospitalizados, que no se detectó etiología en 62% de los casos.⁵ En el 38% restante, uno o más virus en 23% de los casos, coinfección viral-bacteriana en 3%, bacteriana en 11% y micótica o micobacterias en 1%.⁵ Un factor importante a considerar es que el descenso importante en su incidencia en la comunidad se debería al reflejo de la eficiencia de la vacuna conjugada, aunque la vacunación de los niños como herramienta de la inmunidad de rebaño en los primeros meses de vida ha caído en Argentina luego de la pandemia de COVID-19, pero sigue por encima del 80%.⁶

El neumococo es el patógeno identificado con más frecuencia en las NAC (29-76%, según la técnica diagnóstica utilizada).⁷⁻⁸ El aislamiento en hemocultivos es del 10 al 20% en pacientes hospitalizados, relacionado al serotipo, nivel socioeconómico, edad, inmunidad, comorbilidades y tabaquismo.⁹

En el Boletín Epidemiológico de Argentina de la semana 50 de 2022, hubo un capítulo especial para la ENI.⁶ Hasta la semana 45, se habían confirmado 481 casos de ENI y con una tasa de casos fatales de 3,5%.⁶ En Latinoamérica, en una revisión sobre NAC, se identificó al *Strep-*

Streptococcus pneumoniae como el patógeno más común, responsable de hasta el 35% de los casos de NAC.¹⁰ Fue la tercera causa de muerte más frecuente en adultos en 31 países latinoamericanos entre 2001 y 2003.¹⁰

En Estados Unidos de Norteamérica (EEUU), la infección neumocócica causa un número estimado de 40.000 muertes anualmente, lo que representa más muertes que cualquier otra enfermedad bacteriana prevenible por vacuna.¹ Aproximadamente la mitad de estas muertes podrían prevenirse potencialmente mediante el uso de la vacuna.¹ Ramirez et al. han descripto el comportamiento epidemiológico de la neumonía en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.¹¹

En Argentina, Sousa Matias et al. comunicaron en un estudio retrospectivo de adultos con diagnóstico de neumonía por neumococo que la mortalidad (34%) se asoció a ventilación mecánica (OR=3,54), confusión (OR=5,95), radiografía con compromiso bilateral (OR= 3,20) y PA-FI < 250 (OR=3,62).¹²

El objetivo de este estudio es describir el costo directo de pacientes adultos hospitalizados por ENI y determinar la estructura del costo en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

Materiales y métodos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes adultos internados por ENI en todas las áreas del Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía" de la CABA desde el 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022.

La ENI se definió como la positividad de dos hemocultivos para neumococo, asignando su origen a la presentación clínica, o del cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), con datos obtenidos del laboratorio bacteriológico del hospital.

El diagnóstico de neumonía se confirmó con base en la conjunción del cuadro clínico y la presencia de opacidades pulmonares en los estudios de imágenes de tórax (radiografía y tomografía axial computada de alta resolución sin contraste). La severidad de la neumonía fue evaluada por la escala CURB-65.¹³

Se excluyeron pacientes con otras coinfecciones además de la ENI.

La carga de comorbilidades se evaluó utilizando la escala de Charlson, la cual considera diversas variables incluyendo enfermedades que generan inmunocompromiso.¹⁴

Al año del diagnóstico, se los llamó por teléfono para comprobar si habían tenido algún evento cardio o cerebrovascular (CCV).

Se incluyeron adultos mayores de 18 años. Se determinaron los costos directos desde la perspectiva del financiador, teniendo en cuenta los costos de medicamentos y la modulación de internación clínica y en guardia para los hospitales públicos del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA) al 1 junio 2024.¹⁵⁻¹⁶ El valor de la modulación era de 56.750 pesos (269,23 dólares) para la internación en piso por paciente infectológico en aislamiento y por día, guardia con estudios 13.853 pesos (65,72 dólares), guardia crítica sin asistencia respiratoria mecánica 78.194 pesos (370,97 dólares).¹⁶ Dentro de cada módulo ya estaba preestablecido número y tipo de prestaciones (bioquímica, imágenes, etc.) y tratamiento. Cuando se realizó una consulta o práctica diagnóstica adicional, o se utilizó algún tratamiento (por ejemplo, medicamentos) por fuera de lo modulado, se determinó el costo desde la perspectiva del financiador según vademécum farmacéutico KAIROS y listado de prestaciones en el nomenclador del GCBA.¹⁵⁻¹⁶ Todos los pacientes fueron tratados dentro de las 48 horas del inicio de síntomas respiratorios con antibióticos y oxigenoterapia.

Debido a la variación de la paridad peso/dólar, se informarán los resultados en dólares. La paridad cambiaria para el cálculo del costo en dólares que se usó fue al cambio oficial del Banco Nación, valor venta al 1 de junio de 2024 (918 pesos=1 dólar).

Se empleó estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas por su distribución no gaussiana, se utilizó la mediana como medida central y el rango inter-cuartilar 25%-75% (RIQ 25-75%) como medida de dispersión y, para las variables cualitativas, el porcentaje.

Al ser un estudio de revisión de historias clínicas retrospectivo observacional, el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Dr. Ramos Mejía no consideró necesaria su intervención, pero debiéndose mantener la confidencialidad y el encriptamiento de la información de los pacientes.

Resultados

En el año 2022, se diagnosticaron 24 pacientes con ENI: el 83% presentaba neumonía con dos hemocultivos positivos, y el 17% meningitis con cultivo de LCR positivo. Se identificaron diez serotipos en 11 casos (45,8%): dos casos del serotipo 3, y uno de cada uno de los siguientes serotipos: 9N, 11D, 15B, 23B, 24A, 24B, 34, 35B y 42. En la Tabla 1 se detallan las principales características demográficas de la muestra. Del total de pacientes, el 25% presentaba algún grado de inmunocompromiso, el 25% tenía enolismo crónico, el 24% padecía diabetes y el 12% sufría enfermedades neoplásicas. (Tabla 1) La severidad de los pacientes con NAC se evaluó utilizando la escala CURB-65, y se obtuvo una mediana de 3 puntos (RIQ 2-5). (Tabla 1) Solo dos pacientes (8,3%) contaban con el esquema completo de vacunación antineumocócica. En el año de recopilación de datos, en Argentina, el esquema de vacunación consistía en la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13) seguida de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) al año de la primera.

Tabla 1.

Datos demográficos (n=24 pacientes).

Edad (mediana y RIQ 25-75%), años	72 (67,5-75)
Género masculino,%	54
Tabaquismo ex, %	60
Paquetes-año (mediana y RIQ 25-75%)	42(35-70)
Criterio de vacunación antigripal,%	100
Vacunación antigripal dada,%	28,5 (n=2)
Vacunación antineumocócica dada, %	8,3 (n=2)
CURB-65 (mediana y RIQ 25-75%)	3 (2-5)
Índice de Charlson (mediana y RIQ 25-75%)	6 (5-8)
Comorbilidades,%	
Cardiovasculares	85
Enolismo	25
Diabetes	24
Asma/EPOC	29
Neoplasias	12
Gasometría arterial ingreso (mediana y RIQ 25-75)	
pH	7,39 (7,31-7,42)
PaO2, mmHg	52 (51-64)
PaCO2,mmHg	45 (35-53)
Fallecidos,%	4,1 (n=1)

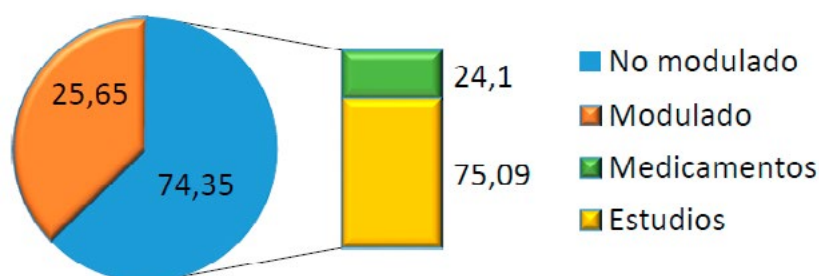
Dentro del año del alta de hospitalización, dos pacientes (8,33%) tuvieron complicaciones CCV: uno un accidente cerebrovascular (ACV) y otro un infarto agudo de miocardio (IAM). Los dos pacientes tenían antecedentes previos CCV.

Análisis de costo directo

El costo directo final fue 3.795,91 dólares/paciente y el costo directo total para los 24 pacientes fue 91.102,04 dólares. El costo directo no modulado fue 25,65% del total (24,1% por medicamentos y 75,09% por estudios). (Figura 1)

Figura 1.

Estructura del costo directo total.



Discusión

El costo directo de hospitalización por ENI en un hospital público de la CABA fue 3.795,91 dólares/paciente. Los pacientes fueron mayoritariamente masculinos, séptima década de la vida, con alta carga de comorbilidades y tabáquica. La cuarta parte del costo no estuvo modulado.

En un Boletín Epidemiológico Nacional especial para ENI hasta la semana 45 de 2022, un tercio de los casos fueron por meningitis y dos tercios por formas bacteriémicas.⁶ La letalidad fue del 3,5%, similar a nuestra serie (4,1%: 83% por neumonía y el resto por meningitis).⁶

Estudiando la incidencia de NAC en tres ciudades de Latinoamérica, se determinó que el 30,8% de los pacientes tenían cobertura con vacuna antigripal y el 17,5% con vacuna 23-valente antineumocócica.¹⁷ El 82,4% de los pacientes presentaban alguna comorbilidad: cardiovasculares (43,6%), tabaquismo (37,3%), diabetes mellitus (16%) y EPOC (15,2%).¹⁷ La carga de comorbilidades en nuestra serie mostró que el inmunocompromiso fue muy frecuente (enolismo 25%, diabetes 24%, neoplasias 12%) así como CCV (80%) y asma/EPOC (29%).

En nuestra serie, los serotipos se pudieron determinar en 11 casos (45,8%): dos casos del serotipo 3, y uno de cada uno de los siguientes serotipos: 9N, 11D, 15B, 23B, 24A, 24B, 34, 35B y 42. Tres serotipos en cuatro pacientes estaban cubiertos por la vacuna PPSV23: dos pacientes con el serotipo 3, uno con 9N y otro con 15B. El resto de los siete serotipos no estaban cubiertos (70%), lo que podría justificar el fracaso de cobertura.

Las vacunas constituyen claramente una estrategia costo-efectiva en la prevención primaria de la ENI. Sin embargo, las coberturas vacunales son muy bajas en Argentina.⁶ En nuestro estudio, donde el 100% de los pacientes debía haber tenido vacunación completa previa, sólo 8,3% la poseían (esquema PCV13>>PPSV23). En 2021, según el informe de la Comisión Nacional de Inmunizaciones, sólo 32,9% del personal de salud, 30% de >65 años, 9% de las embarazadas y <5% de los niños entre 6 meses y dos años habían recibido el esquema completo.¹⁸

La efectividad de la vacuna antineumocócica para los grupos de riesgo de pacientes respiratorios en la prevención de eventos respiratorios y no respiratorios agudos graves está establecida claramente.¹⁹⁻²⁰ En Argentina, se recomendó la vacunación con PCV13>>PPSV23 para

grupos de riesgo en el período 2017-2024 y, a partir de 2024, la vacuna conjugada de 20 antígenos (PCV20) en una dosis se encuentra disponible en el Calendario Nacional de Vacunación.²⁰

Si bien los estudios de costos se centran solo en el impacto económico de la hospitalización por ENI, en el futuro habría que considerar sus complicaciones sistémicas a mediano y largo plazo, y el impacto económico de la vacunación en su prevención.^{4,21} Diferentes mecanismos fisiopatológicos explican el desarrollo de arritmias, síndromes coronarios agudos e insuficiencia cardíaca.²¹ Dos pacientes de nuestra muestra (8,33%) presentaron dentro del año del diagnóstico eventos CCV, aunque tenían antecedentes previos. Una revisión sistemática y meta-análisis de PPSV23 (18 estudios, n=716.000), observó reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (RR 0,91; 95% CI: 0,84-0,99) e IAM (RR: 0,88; 95% CI: 0,79-0,99), en >65 años.²² Se observó reducción de la mortalidad (RR 0,78; 95% CI: 0,68/0,88), especialmente en >65 años (RR: 0,71; 95% CI: 0,60/0,84).²²

De las Guías Españolas del Manejo de Asma se extrapolan los diferentes componentes del costo directo e indirecto, pero extensible a otras enfermedades respiratorias.²³ Nuestro estudio usó una metodología mixta para determinar los costos directos: modulación de los costos provistos por el GCBA (método top-down) y revisión de cada historia clínica, costeadando los consumos por fuera de la modulación (método botton-up).²³ El estudio fue realizado desde la perspectiva del financiador en el ámbito de un hospital público. La comparación de costos con otros sistemas no se aconseja, aunque nos puede dar una idea de la magnitud del problema.²³ Los costos indirectos son derivados de la mortalidad prematura, subsidios por enfermedad, comorbilidades, incapacidad temporal o permanente consecuente, jubilación anticipada, ausentismo laboral del paciente/familia y merma de productividad laboral si continuara trabajando.²³ Por estos motivos, por lo menos en Argentina, no tenemos fuentes de información segura y veraces para valorarlos, a pesar de su importancia y mayor peso en el costo total de la enfermedad.

En un estudio de los costos totales para EEUU de programas de salud privados de ENI y NAC, siguiendo las recomendaciones nacionales de vacunación antineumocócica, se clasificó a los pacientes en: riesgo (inmunocompetentes con una o más enfermedades crónicas), alto riesgo (inmunosuprimidos) y controles sanos.²⁴ Los costos fueron 8,7 veces mayores (en riesgo) y 23,4 veces mayores (alto riesgo).²⁴ En Latinoamérica, se evaluó el impacto de la NAC entre 1970-2008, determinando los indicadores de su costo.¹¹ El patógeno más frecuente fue *Streptococcus pneumoniae* (35%). La NAC fue la tercera causa de muerte en adultos en 31 países entre 2001-2003.¹¹ La hospitalización es la fuente más importante de costos directos y la NAC es la segunda causa de hospitalización en Brasil.¹¹

En un modelo teórico, se evaluó la relación costo-efectividad de PCV20 para adultos de riesgo moderado/alto de ENI y de neumonías no bacteriémicas (NNB) en adultos.²⁵ Con la vacunación se previnieron 3.838 casos de ENI, 4.377 de NNB hospitalizadas, 6.003 de NNB ambulatorias y 1.865 muertes.²⁵ La PCV20 redujo los costos generales en 87,6 millones de dólares, siendo más eficaz y menos costosa.²⁵

Entre las limitaciones de este estudio, se identifica que la recolección de datos fue retrospectiva, con escaso número de pacientes, y que la extrapolación de sus conclusiones para otros sistemas de salud de nuestro país o regiones no es aconsejable. No se han evaluado los costos indirectos, ni los costos desde otras perspectivas (paciente o sociedad). Si bien se calcularon los costos inicialmente en pesos, la inestabilidad cambiaria y devaluaciones en nuestro país en los últimos años determinaron que se haya comunicado en dólares. La modulación usada por el GCBA no permitió desagregar la estructura interna de costos.

Conclusión

En conclusión, se ha determinado por primera vez el costo directo de hospitalización por ENI en nuestro país. El costo directo por hospitalización fue de 3.795,91 dólares/paciente. Siendo una

complicación prevenible y cumpliendo todos nuestros pacientes criterios previos de vacunación contra el neumococo, sólo una mínima proporción estaba vacunada. Es imperativo extremar las medidas para asegurar una mayor cobertura vacunal de la población en riesgo e incorporar estudios de este tipo para una mejor administración de los recursos disponibles.

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

Conflicto de intereses: MS: ha participado en programas de educación médica continua para Pfizer. DP: ha participado en programas de educación médica continua para GSK, ELEA, SANOFI, ASTRA ZENECA Seqirus. TA, LG, MM, SP declaran no tener conflicto de intereses en el tema.

Declaración de cumplimiento ético: al ser un estudio de revisión de historias clínicas retrospectivo observacional, el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Dr. Ramos Mejía no consideró necesaria su intervención, pero debiéndose mantener la confidencialidad y el encriptamiento de la información de los pacientes.

Contribuciones de los autores: MS: idea y redacción del manuscrito. DP, SP: revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito. SP, MM, LG, AT: recolección de datos.

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

Referencias

1. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. *N Engl J Med* 1993;328:1252-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281708>
2. Burman LA, Norrby B, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985;7:133-42. <https://doi.org/10.1093/clinids/7.2.133>
3. File TM Jr, Ramirez JA. Community-acquired pneumonia. *New Engl J Med* 2023;389:632-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2303286>
4. Ramirez JA. A continuum of disease from community-acquired pneumonia multiple organ dysfunction syndrome. *J Respir J* 2018;2:4-6. <https://doi.org/10.18297/jri/vol2/iss2/1/>
5. Jain S, Self WH, Wundermk RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults (CDC EPIC Study Team). *New Engl J Med* 2015; 373:415-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>
6. Ministerio de Salud Argentina. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico del Ministerio de Salud N° 632, semana 50, 2022. [Internet]. [Consultado 1 Ago 2025]. Disponible en: <https://iah.msal.gov.ar/doc/735.pdf>
7. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
8. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antenelli M, Bassetti M et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2023;4:615-32. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>
9. Feldman C, Anderson R. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: current therapeutic options. *Drugs* 2011;71:131-53. <https://doi.org/10.2165/11585310-000000000-00000>
10. Isturitz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Inter J Infect Dis* 2010;e852-e856. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.2262>
11. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: Incidence, epidemiology and mortality. *Clin Inf Dis* 2017;65:1806-12. <https://doi.org/10.1093/cid/cix647>
12. Sousa Matias D, Fielli M, Gonzalez A, Villarroel IZ, Fernández A. Mortalidad en Neumonía Bacteriémica por neumococo. *Medicina (B. Aires)* 2024;84:481-6.
13. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>
14. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
15. Nomenclador del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Datos Personales. Junio 2024.
16. Manual Farmacéutico Kairos. Junio 2024. [Internet]. [Consultado 2 Jun 2024]. Disponible en: <https://arg.kairosweb.com/>
17. Lopardo GD, Fridman D, Raimondo E, Albornoz H, Lopardo A, Bagnulo H et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open* 2018:e019439. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019439>
18. Grupo de Trabajo CoNAln. Recomendaciones para la vacunación contra neumococo en adultos. [Internet]. [Consultado 1 Ago 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/01/presentacion_recomendaciones_gt_neumococo_adultos_conain_29122022.pdf
19. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. US Hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *New Engl J Med* 2013;369:155-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209165>
20. Ministerio de Salud de Argentina. Calendario Nacional Vacunación 2025. [Internet]. [Consultado 1 Ago 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/neumococo>
21. Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology* 2018;23:250-9. <https://doi.org/10.1111/resp.13233>
22. Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Inf Dis* 2020;99:204-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.038>

23. Plaza V. Guía metodológica para la estimación de los costes en asma (GECA). Ed. Luzán, Madrid, 2017.
24. Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J, Shea KM, Peloton SI. Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions. *BMC Health Serv Res* 2016;182. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1432-4>
25. Rey-Ares L, Averin A, Mac Mullen M, Hariharan D, Atwood M, Carballo C et al. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Argentinean adults. *Inf Dis Ther* 2024;13:1235-51. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00972-9>

RECIBIDO:
13 septiembre 2025
APROBADO:
30 octubre 2025

¿La EPOC y sus exacerbaciones tienen un real impacto sobre la salud cardio y cerebrovascular? ¿Este impacto es modificable?

Does COPD and its Exacerbations Truly Impact Cardiovascular and Cerebrovascular Health? Is this Impact Modifiable?

Ramon Rojas¹ , Martín Sivori² , Andres Echazarreta³ , Miguel Penizzotto⁴ ,
Dario Rey⁵ 

¹ Centro de Investigaciones en Patologías Respiratorias, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

² Universidad Buenos Aires, Facultad de Medicina, Hospital "Dr. J. M. Ramos Mejía", Unidad de Neumotisiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³ Centro Médico Capital, Servicio de Medicina Respiratoria, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Sanatorio San Roque, Servicio de Neumonología, Curuzú Cuatí, Corrientes, Argentina.

⁵ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Carrera de Médico Especialista de Neumonología, Buenos Aires, Argentina.

Autor corresponsal:

Martín Sivori E-mail: sivorimartin@yahoo.com

Unidad de Neumotisiología, Urquiza 609, Código Postal 1405, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Resumen

En Argentina, el tabaquismo causa más de 47.000 muertes anuales por cáncer, enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía y accidente cerebrovascular (ACV). Aproximadamente 7.000 personas mueren anualmente por EPOC en Argentina. Afecta al 14,5% de >40 años, con subdiagnóstico preocupante. Se realizó una revisión narrativa de las principales bases de datos científicos entre 1996 y 2025. El objetivo de este artículo es analizar las razones por las cuales la EPOC y sus exacerbaciones son factores de riesgo para ECV y ACV, y las estrategias preventivas que han disminuido riesgos.

Los pacientes con EPOC tienen mayor prevalencia de ECV y su severidad se correlaciona con mayor riesgo de muerte cardiovascular y general. Las infecciones respiratorias agudas, como influenza, virus sincicial respiratorio (VSR), SARS-CoV-2 y el *Streptococcus pneumoniae*, asociadas a las exacerbaciones de EPOC "per se", aumentan significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Las exacerbaciones de EPOC incrementan drásticamente la morbilidad cardiovascular y cerebrovascular hasta un año después del evento.

Para prevenir el impacto cardio-cerebrovascular en pacientes con EPOC, son cruciales varias intervenciones. La cesación tabáquica es la más costo-efectiva, reduciendo la mortalidad. La rehabilitación respiratoria y la actividad física regular mejoran la salud y disminuyen la mortalidad general, cardiovascular y respiratoria. La vacunación contra

influenza y neumococo reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad. Finalmente, la triple terapia inhalada en pacientes EPOC exacerbadores con > 300 eosinófilos/ul reduce la mortalidad y eventos cardiovasculares.

Palabras claves: EPOC; enfermedad cardiovascular; enfermedad cerebrovascular; exacerbación; prevención.

Abstract

In Argentina, tobacco consumption causes over 47,000 deaths annually, primarily due to cancer, cardiovascular diseases (CVD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pneumonia, and stroke (CVA). Nearly 7,000 people die from COPD in Argentina each year. It affects 14.5% of Argentinians over 40, with a concerning rate of under-diagnosis. A narrative review of the main scientific databases was conducted between 1996 and 2025. This article aims to analyze why COPD and its exacerbations are risk factors for CVD and CVA, and the preventive strategies that have shown to reduce these risks.

Patients with COPD have a higher prevalence of CVD, and its severity correlates with an increased risk of cardiovascular and overall mortality. Acute respiratory infections, such as influenza, respiratory syncytial virus (RSV), SARS-CoV-2, and *Streptococcus pneumoniae*, associated with COPD exacerbations "per se", significantly increase the risk of cardiovascular and cerebrovascular events. COPD exacerbations drastically raise cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality for up to a year after the event.

To prevent cardiovascular and cerebrovascular impact in patients with COPD, several interventions are crucial. Smoking cessation is the most cost-effective intervention, reducing mortality. Respiratory rehabilitation and regular physical activity (over 10,000 steps daily) improve health and decrease overall, cardiovascular, and respiratory mortality. Vaccination against influenza and pneumococcus significantly reduces the risk of major cardiovascular events and mortality. Finally, inhaled triple therapy in frequent COPD exacerbator patients with >300 eosinophils/ μ l has shown to reduce mortality and cardiovascular events.

Key words: COPD; cardiovascular disease; cerebrovascular disease; exacerbation; prevention.

Introducción

En Argentina, el tabaquismo produce más de 47.000 muertes anuales por cáncer, enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía, accidente cerebrovascular (ACV), entre otras.¹ La EPOC es la tercera causa mundial de mortalidad (Organización Mundial de la Salud-OMS).² Aproximadamente, 7.000 personas mueren anualmente por EPOC en Argentina y su prevalencia es en >40 años de 14,5%, con alto subdiagnóstico (77,4%).^{3,4}

El objetivo de esta revisión es analizar las razones por las cuales la EPOC y sus exacerbaciones son factores de riesgo para enfermedades cardio y cerebrovasculares (ECEV) y las estrategias preventivas que disminuyen sus riesgos.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa en diferentes bases de datos como Pubmed, Embase, Web of Sciences, Cochrane Library, Scopus, SciELO, Lilacs, entre 1996 y 2025, y se eligieron aquellas referencias que a juicio de los autores sus conclusiones aportaban al objetivo propuesto.

1. El tabaquismo como causa común de enfermedades

Dentro de los etiotipos de la EPOC, el tabaquismo es la principal causa en el mundo de ECEV.^{1,5} Se lo relaciona a mayor riesgo de infecciones respiratorias.⁶⁻⁷ En un meta-análisis (nueve estudios, n=40.685), se demostró que los fumadores actuales tienen cinco veces más riesgo de influenza.⁶ En otro metanálisis (veinte estudios, n=1.812), se determinó que los fumadores actuales tienen una razón de momios, o razón de ventajas, o razón de productos cruzados (Odds Ratio, OR) mayor de hospitalizaciones de 1,5, (IC95% 1,3-1,7) y hospitalizaciones en Unidad de Cuidados Intensivos (UTI) de OR 2,2, (IC95% 1,4-3,4).⁷ En la Tabla 1 se presentan los pacientes con EPOC y su vínculo con su condición de tabaquistas actuales o ex-tabaquistas.⁴

Tabla 1.

Relación de condición de tabaquismo en pacientes con EPOC en el estudio EPOC.AR.⁴

Variables	Total (n=504)	%
Fumador actual	219	43
Ex-fumador	193	38,3
Nunca fumó	92	18,3

2. Conceptos de sindemia y comorbilidad

El concepto de sindemia se usó por primera vez en 1996.⁸ Durante la pandemia de COVID-19, se retomó para significar que era una “sinergia de epidemias”.⁹ Señala entonces a dos o más enfermedades muy prevalentes, epidémicas, que se relacionan fisiopatológicamente entre sí, retroalimentándose sus riesgos de morbilidad y mortalidad, agravadas por factores sociales, económicos y ambientales. Solidoro et al. introdujeron el término de enfermedades “sindémicas” para EPOC y su asociación con otras enfermedades relacionadas.¹⁰

En cambio, el concepto de comorbilidad se refiere a que cada enfermedad se considera independientemente, aunque puedan concurrir temporalmente, pero no necesariamente fisiopatológicamente.

Las ECV son la principal causa de morbimortalidad en todo el mundo.¹¹ Se ha determinado que la prevalencia en EPOC de ECV fue mayor vs. control (n=17.384) (56,5% vs 25,6%, p< 0,0001), OR 2,7, (IC 95% 2,3–3,2).¹² La EPOC tuvo mayor riesgo de enfermedad coronaria (OR 2, IC95%, 1,5–2,5), angina (OR 2,1, IC95%, 1,6–2,7), infarto agudo de miocardio (IAM) (OR 2,2, IC95%, 1,7–2,8), ACV (OR 1,5, IC95%, 1,1–2,1), insuficiencia cardíaca (ICC) (OR, 3,9, IC95% 2,8–5,5) y arritmias (OR 2,4, IC95%, 2,0–2,8).¹²

En nuestro país, en una cohorte de pacientes con EPOC (n=354), las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (HTA) 24,2%, ICC 12,4%, diabetes (DBT) 8,2%, cáncer 7,3% y síndrome de superposición asma-EPOC 3,6%, siendo más frecuente en pacientes con obstrucción moderada a grave y GOLD B/E.¹³

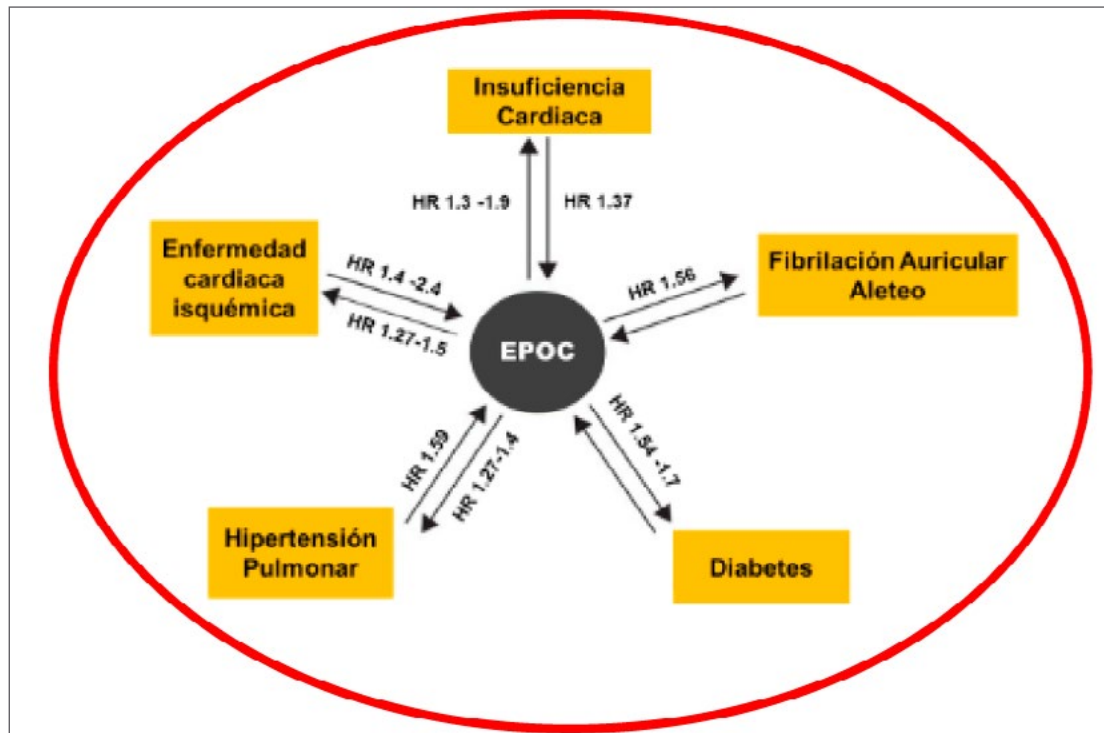
Recientemente, se describió la alta prevalencia de enfermedad coronaria por angiotomografía (88%), la mayoría desconocida (OR 3,1, IC95%, 1,1–8,9, p= 0,037), y más extensa en aquellos con biomarcadores inflamatorios sistémicos (fibrinógeno, proteína-C-reactiva), engrosamiento de la pared bronquial y crecimiento bacteriano en el esputo.¹⁴

En la Figura 1, se resumen las relaciones entre la EPOC y enfermedades sindémicas.¹⁵

La EPOC y su severidad por obstrucción bronquial es factor de riesgo de ACV, aunque se discute el mecanismo que las relaciona.^{12,16} Se han postulado al tabaquismo, infecciones, hipoxemia, hipercapnia, enfermedades asociadas (HTA, FA, ICC, coronaria), edad y disminución de la actividad física.¹⁷

Figura 1.

Enfermedades sindémicas¹⁵



3. EPOC y causas de muerte

La ECV ha sido causa de mortalidad en estudios clínicos que van del 16% (UPLIFT) al 39% (EUROSCOP).¹⁸ Mannino et al. (n=15.759), ajustando por covariables todas las categorías GOLD, observaron mayor predicción de mortalidad, a mayor estadio GOLD.¹⁹ La muerte cardiovascular fue más incidente en GOLD II y la respiratoria en III-IV.¹⁹ Soler Cataluña et al. a 5 años determinaron que 38,2% de los pacientes fallecieron por causas respiratorias (25,7%), cardiovasculares (3,9%), cerebrovasculares (2,3%) y neoplasias (3,6%).²⁰

En conclusión, la contigüidad y continuidad anátomo-fisiológica del sistema respiratorio y cardiovascular fundamentan que la alteración en sus funciones de cualquiera de ellos se pueden afectar mutuamente.²¹

4. Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares luego de una exacerbación de EPOC (Tabla 3A)

La definición actual de exacerbación requiere de la evaluación de criterios clínicos, cambios en el examen físico, oximetría y laboratorio.⁵ A pesar de la subestimación por parte de los médicos y de los pacientes, la exacerbación de la EPOC es un evento desfavorable de la EPOC, similar al IAM en pacientes con enfermedad coronaria. (Tabla 2) Los factores de riesgo más prevalentes de exacerbación de EPOC son: tabaquismo, grado de obstrucción bronquial y antecedente de una exacerbación.⁵ La mortalidad intrahospitalaria de una exacerbación de EPOC es 5-10%.⁵ Luego de una hospitalización por exacerbación de EPOC, la mortalidad es 11,3% posterior a 90 días del alta.²² Existe una tasa alta de rehospitalizaciones (25-30%).⁵ Soler Cataluña et al. han demostrado que la mortalidad a 5 años depende del número y severidad de las exacerbaciones.⁸ El estudio EXACOS determinó la epidemiología de las exacerbaciones graves y su manejo en países de ingresos bajos y medianos.²³ La prevalencia anual de exacerbaciones graves fue 20,1%, y 48,4% experimentaron más de una exacerbación grave en los cinco años previos, disminuyendo el intervalo inter-exacerbaciones a medida que aumentaba su frecuencia.²³

Tabla 2.

Similitudes entre el infarto agudo de miocardio y la exacerbación de EPOC.

	Enfermedad coronaria (IAM)	EPOC (Exacerbación)
Mayores síntomas	✓	✓
Mayores hospitalizaciones	✓	✓
Peor calidad de vida	✓	✓
Peor tolerancia al ejercicio	✓	✓
Peor pronóstico	✓	✓

IAM: Infarto agudo de miocardio

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Las exacerbaciones pueden generar un gran deterioro de la calidad de vida y mayor fragilidad. Esta se refiere a un estado de vulnerabilidad creciente asociado al envejecimiento, caracterizado por disminución de las reservas fisiológicas y funcionales, lo que incrementa el riesgo de caídas, discapacidad, dependencia, institucionalización y muerte.²²

Los mecanismos fisiopatológicos que vincularían el mayor riesgo cardiovascular y la exacerbación de EPOC estarían dados por: hipoxemia, inflamación sistémica que favorece la disfunción ventricular y daño aterosclerótico vascular y sistémico, hiperinsuflación que reduce el gasto cardíaco, alteración ventilación/perfusión, insuficiente entrega de oxígeno tisular, estrés oxidativo, estado de hipercoagulabilidad, hipertensión pulmonar y activación simpática.²⁴

Diversos estudios retrospectivos han generado nuevas hipótesis sobre un mayor riesgo futuro de ECEV tras una exacerbación moderada ocurrida en el año previo, las cuales deberán ser confirmadas mediante estudios prospectivos, como cohortes.²⁵⁻²⁷ Donaldson et al. determinaron que luego de una exacerbación moderada el riesgo de IAM se duplicó en los primeros 5 días y aumentó 40% el riesgo de ACV en los primeros 10 días.²⁵ Incluso en los grupos GOLD A y B, no impresionaría que es lo mismo tener o no una exacerbación moderada en el año previo.²⁸

Dos estudios prospectivos, un análisis sistemático, dos metanálisis y un Consenso Delphi brindan información adicional valiosa.²⁹⁻³³ En el estudio SUMMIT, los riesgos de ECV persistieron hasta un año luego de una exacerbación moderada y grave: 1-30 días: razón de riesgos o Hazard Ratio (HR) 3,8 (IC95%, 2,7-5,5), 31-90 días riesgo HR 1,9 (IC95% 1,3-2,7), 91-365 días HR 1,9 (IC95% 1,5-2,4) y más allá de 365 días HR 1,2 (IC95% 0,8-1,7). Si sólo se tomaban las exacerbaciones graves, el riesgo al primer mes aumentó 10 veces.²⁹ En el estudio EXACOS-CV se observó que el riesgo de mortalidad cardiovascular o global fue más de 20 veces mayor en los primeros 7 días de hospitalización y permaneció elevado hasta el año.³⁰ En un meta-análisis (82 estudios, n=18 millones de pacientes con enfermedad coronaria), la prevalencia de EPOC fue 12% (IC95%: 9,9%-14,1%).³¹ Se observó incremento de la posibilidad de ECV (OR 0,50, IC95% 0,38-0,66), mayor mortalidad hospitalaria (OR 1,47, IC95% 1,37-1,58), eventos mayores cardiovasculares (OR 1,81, IC95% 1,44-2,27), ICC (OR 2,14, IC95% 1,86-2,46), shock cardiogénico (OR 1,3, IC95% 1,01-1,68) y mortalidad a largo plazo (OR 1,99, IC95% 1,8-2,2).³¹ Un Consenso Delphi del Reino Unido de once neumólogos y cardiólogos definió a las exacerbaciones de EPOC como un importante problema de salud pública, con alta mortalidad y consumo de recursos de salud y costos, asociados a ECEV.³² Pirera et al. en otro metanálisis de 16 estudios (1,8 millones de pacientes) determinaron la mayor incidencia de enfermedad coronaria aguda, ICC, ACV y arritmias, especialmente en los primeros 30 días luego de una exacerbación.³³ El riesgo disminuyó progresivamente hasta el año a excepción de la enfermedad coronaria aguda que permaneció persistentemente elevada más allá del año, y el riesgo de ICC fue mayor que el resto de los eventos.³³ Se ha propuesto reclasificar a GOLD B y E según estén presentes las ECV (B+ y E+).³⁴

En conclusión, existen crecientes evidencias del incremento de la morbimortalidad de ECV posterior a una exacerbación grave de EPOC. A partir de estudios retrospectivos, impresionaría que el haber padecido una sola exacerbación moderada también expone a mayor riesgo de

mortalidad futura (menor certeza de evidencia).⁵ La matriz B está compuesta por individuos con mucha comorbilidades y mortalidad importante.^{5,35}

Tabla 3. A.

Relaciones entre EPOC, exacerbaciones e impacto en los eventos cardio- cerebrovasculares y mortalidad.

Autores	Año	Diseño	Resultados
Global Burden Disease 2015 Study ¹¹	2016	Estudio de base de datos de 249 causas de muertes en 195 países entre 1980-2015. EPOC vs. control	Prevalencia ECV EPOC 56,1% vs 25,6% (OR 2,7, IC 95% 2,3-3,2) (p<0,001)
Finkelstein et al. ¹²	2009	Estudio de base de datos de 2002 de Estados Unidos de sujetos>40 años (n= 18.342) del National Health Interview Survey (NHIS). EPOC vs. control	Riesgo enfermedad coronaria OR 2 (IC 5% 1,5-2,5); angina OR 2,1 (IC 95% 1,6-2,7); IAM OR 2,2 (IC 95% 1,7-2,8); ACV OR 1,5 (IC 95% 1,1-3,1); ICC OR 3,9 (IC 95% 2,8-5,5); arritmias OR 2,4 (IC 5% 2-2,8)
MacLeod et al. ¹⁴	2025	Estudio caso EPOC-control prospectivo, asintomáticos por angiotomografía para detectar enf. coronaria	Prevalencia enfermedad coronaria: 8,8% (OR 3,1; IC 95% 1,1-8,9) (p=0,037)
Kunisaki et al. ²⁹	2018	Estudio SUMMIT prospectivo, controlado, (n=16.485 con factores de riesgo cardiovascular) evaluó el impacto sobre la mortalidad y eventos cardiovasculares mayores de furoato de fluticasona y vilanterol combinados vs. monoterapias	Riesgo luego exacerbación moderada de ECV: 1 a 30 días HR 3,8 (2,7-5,5); 31-0 días: HR 1,9 (1,3- 2,7); 91-365 días HR 1,9 (1,5-2,4); >365 días HR 1,2 (0,8-1,7)
Daniels et al. ³⁰	2024	Estudio EXACOS-CV Cohorte retrospectiva en Estados Unidos entre 2012-19 Sobre 435.925 pacientes con EPOC que 170.236 tuvieron ≥1 exacerbación.	Riesgo de mortalidad se incrementó durante 2 años después de una exacerbación en especial en los primeros 30 días HR 1,79 (IC 95% 1,58-2,04); para exacerbación moderada HR 1,22 (IC 95% 1,04-1,43); grave HR 5,09 (IC 95% 4,30-6,03). Riesgos de ECV se incrementaron durante 1 año post-exacerbación y máximos en los primeros 30 días para cualquier exacerbación HR 1,34 (IC 95% 1,23-1,46); moderada HR 1,23 (IC 95% 1,12- 1,35); grave HR 1,93 (IC 95% 1,67-2,22).
Weng et al. ³¹	2024	Meta-análisis de 82 estudios (18 millones pacientes coronarios)	Prevalencia EPOC 12% (9,9-14,1%) Riesgo ECV OR 0,5 (IC 95% 0,38-0,66); mayor mortalidad hospitalaria OR 1,47 (1,37-1,58); eventos mayores cardiovasculares OR 1,81 (IC 95% 1,44-2,27); ICC OR 2,14 (IC 95% 1,86-2,46); shock cardiogénico OR 1,3 (IC 95% 1,01-1,68); mortalidad a largo plazo OR 1,99 (IC 95% 1,8-2,2)
Nguyen et al. ³⁸	2016	Adultos>65 años entre 2006 y 2012 (73.363 muertes) luego de 3 semanas de infección de influenza en Nueva York	Mayor muerte cardiovascular +2,3% (IC 95% 0,7-3,9) a +6,3% (IC 95% 3,7-8,9) y mayor muerte por enfermedad coronaria +2,4% (IC 95% 1,1-3,6) a +6,9% (IC 95% 4-9,9%)
Blackburn et al. ³⁹	2018	Estudio retrospectivo de hospitalización post influenza >45 años en Inglaterra entre 2004 y 2015.	IAM: 1.347 días (RIQ 1.287-1.541) ACV:1.175 días (RIQ 1.023-1.395)
Ohland et al. ⁴⁰	2020	Estudio retrospectivo post influenza en Dinamarca entre 2010 y 2016 (n=1350 individuos)	-Mayor riesgo IAM:1-3 días post: RI 20,1 (RIQ 8,9-45,8, p<0,001); 4-7 días post: RI 11 (RIQ 4,1- 29,8, p<0,001); 8-14 días post: RI 4,9 (RIQ 1,6-15,6, p=0,006) -Mayor riesgo ACV: 1-3 días post: RI 25,5 (RIQ 14,2-45,8, p<0,001); 4-7 días post: RI 3,5 (RIQ 0,9- 1,4, p=0,0079); 8-14 días post: RI 6,3 (RIQ 2,8-14,4, p<0,001)

Abreviaturas: ACV: Accidente cerebrovascular; ECV: Eventos cardiovasculares; HR: razón de riesgo; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; IC 95%: intervalo de confianza 95%; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; OR: razón de momios; RI: rango de incidencia; RIQ: rango intercuartilar 25-75%

5. Infecciones respiratorias e impacto cardio y cerebrovascular

Las infecciones respiratorias agudas son las principales causas de exacerbación de EPOC.⁵ En la Tabla 2 se resumen los principales mecanismos patogénicos de microorganismos propuestos

para generar ECV.¹¹ Dentro del mes del diagnóstico de una exacerbación de EPOC, se observó empeoramiento de ICC, empeoramiento de arritmias y síndrome agudo coronario, IAM o angina inestable.³⁶ El mayor riesgo (90%) ocurrió dentro de los primeros siete días del diagnóstico de una neumonía aguda (NA).³⁶ Un tercio de las complicaciones ocurrieron en pacientes sin antecedentes cardíacos. De las NA que requirieron UTI, casi 50% desarrollaron IAM. La mortalidad de causa cardíaca representó el 27% del total de muertes por NA.³⁶

Son bien reconocidas las complicaciones extrapulmonares de la infección por el virus de la influenza.³⁷ Estudios de modelos temporales han encontrado asociación entre epidemias de influenza y mortalidad cardiovascular.³⁸ En pacientes con diagnóstico de influenza, se identificó que las hospitalizaciones por IAM en adultos >45 años fueron 1.347 (RIQ, 1.217–1.541) y 1.175 (RIQ, 1.023–1.395) para ACV.³⁹ En modelos ajustados, todos los virus estuvieron asociados significativamente a hospitalizaciones por IAM y ACV en ≥ 75 años. Estimaron que 0,4%–5,7% de las hospitalizaciones por IAM y ACV fueron atribuidas a infección respiratoria.³⁹ En otro estudio, se evaluó la incidencia al primer IAM, ajustado a la edad y temporada anual.⁴⁰ Las infecciones virales (80% influenza) durante una exacerbación de EPOC se asociaron con un riesgo significativamente elevado de IAM de 15,2 (rango de incidencia (RI) 20,1 (rango intercuartilar 25-75%-RIQ- 8,9-45,8, $p < 0,001$), 4,5 (RI 11, RIQ 4,1-29,8, $p < 0,001$) y 4,4 (RI 4,9, RIQ 1,6-15,6, $p = 0,006$) entre los días 1–3, 4–7 y 8–14 días, respectivamente luego de la infección.⁴⁰ Para ACV, tuvo incidencias de riesgo elevadas (80% por influenza) significativas de 8,3 (RI 25,5 (RIQ 14,2-45,8, $p < 0,001$), 7,8 (RI 3,5 (RIQ 0,9-14,1 $p = 0,0079$) y 6,2 (RI 6,3 (RIQ 2,8-14,4, $p < 0,001$) entre 1–3, 4–7 y 8–14 días posterior a ella.⁴⁰ La incidencia 21 días previos de influenza estaba relacionada al incremento de 2,3% (IC95% 0,7%–3,9%) a 6,3% (IC95% 3,7%–8,9%) de mortalidad cardiovascular y 2,4% (IC95% 1,1%–3,6%) a 6,9% (IC95% 4%–9,9%) para mortalidad coronaria.³⁸

El virus sincicial respiratorio (VSR) a nivel mundial constituye una de las causas principales de infección respiratoria aguda en niños. La infección por VSR en los adultos >65 años se caracteriza tanto por duplicar sus hospitalizaciones e incremento de mortalidad.³⁷ Los subgrupos A y B del VSR contribuyen sustancialmente a la carga mundial de la infección y/o enfermedad, con similar mortalidad. La inmunosenescencia luego de la quinta década y las comorbilidades constituyen los principales factores de riesgo de mortalidad.⁴¹ Se han informado miocarditis, bloqueos cardíacos de segundo grado, taquicardia auricular multifocal y arritmias potencialmente mortales (aleteo auricular con shock cardiogénico, taquicardia ventricular, torsades de pointes y fibrilación ventricular).^{41,42}

Los eventos inflamatorios sistémicos promovidos por la infección del coronavirus SARS-CoV2 pueden ser agudos o crónicos. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 aumentó la incidencia de miocarditis/pericarditis al menos 15 veces en comparación con los niveles pre-COVID-19, aunque de baja incidencia.⁴³

También al *Streptococcus pneumoniae* se lo ha vinculado a la patogénesis de las ECV.³⁶ Los mecanismos serían: aumento del tono simpático propio de la infección. Este efecto también lo ocasiona la exposición a la contaminación del aire, en especial por material particulado fino de 2,5 microgramos metro cúbico (PM2.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), aumento de la actividad inflamatoria sistémica, generación de radicales libres y desregulación de la coagulación, promoviendo condiciones protrombóticas y aumento del estrés biomecánico arterial que genera daño endotelial y alteración del balance metabólico en tejidos muy dependientes de oxígeno.^{36,44} En dos cohortes de adultos sin ECV previa que se hospitalizaron por NA, se determinó mayor riesgo de ECV en los primeros 30 días, declinando al año, pero manteniéndose el riesgo 1,5 veces mayor hasta 10 años.⁴⁴ Ohland et al. describieron que 35,4% de los IAM y 43,3% de los ACV se asociaron a neumococo, especialmente en las primeras dos semanas posteriores a la infección.⁴⁰

6. Prevención del impacto cardio-cerebrovascular con intervenciones terapéuticas en EPOC (Tabla 3 B)

A. Cesación tabáquica

Es la intervención más costo-efectiva en la medicina y reduce la mortalidad global, cardiovascular, cerebrovascular y respiratoria (Evidencia A).^{1,5,45} Nunca debemos dejar de hacer todo lo que esté a nuestro alcance para que el paciente abandone el tabaquismo y que persista el resto de su vida alejado de él, activa o pasivamente.^{1,5}

B. Rehabilitación pulmonar y actividad física

Los niveles de actividad física regulares, moderados y altos ajustados estuvieron asociados con reducción de la mortalidad global creciente (HR 0,76, IC95% 0,65-0,90) y mortalidad respiratoria (HR 0,70, IC95% 0,48-1,02).⁴⁶ Se determinó que caminar más de 10.000 pasos diarios estuvo asociado a menor riesgo de mortalidad global (media de rango de cambios -MRC, -0,08; IC95%, -0,11 a -0,06), cardiovascular (MRC, -0,1; IC95%, -0,15 a -0,06) y mortalidad por cáncer (MRC, -0,11; IC95% -0,15 a -0,06).⁴⁷ En rehabilitación respiratoria (ReRe), no hay evidencia que reduzca el riesgo de ECV, aunque sí la mortalidad global, según la antigüedad de los estudios entre 72 a 32%.⁵ Sin embargo, incluye intervenciones como la cesación tabáquica, educación nutricional, ejercicio y manejo del estrés, que ayudan a reducir riesgos de ECV.⁵

C. Vacunas

Las vacunas contra el virus de la influenza, virus sincitial respiratorio (VSR) y el neumococo han reducido el riesgo cardiovascular-cerebrovascular de las infecciones que previenen.⁴⁸⁻⁵⁴

Se ha demostrado en adultos >65 años, que la vacunación con influenza redujo la hospitalización por ICC 37% (p=0,04).⁴⁹ Se asoció a reducción de la mortalidad global entre 39-54% durante tres años.⁴⁹ La vacunación antigripal, en un estudio ensayo clínico y controlado vs. placebo (n=2571), ha reducido la mortalidad global-IAM-trombosis que justifique stent a 5,3% en el grupo vacunado vs. 7,2% control (HR 0,72; IC95% 0,52-0,99; p=0,04) al año.⁵⁰ La tasa de mortalidad global fue 2,9% en el grupo vacunado vs. 4,9% control (HR 0,59; IC95% 0,39-0,89; p=0,01). La mortalidad cardiovascular fue 2,7% en el grupo vacunado vs. 4,5% control (HR 0,59; IC95% 0,39-0,9; p=0,014). El IAM fue 2% en el grupo vacunado vs. 2,4% control (HR 0,86; IC95% 0,5-1,46, p=0,57).⁵⁰ En un metaanálisis de Yedlapati et al., en 16 estudios, n=237.058 personas añosas con comorbilidades, la vacunación antigripal se asoció a menor riesgo de mortalidad global (RR: 0,75; IC95%, 0,60-0,93, p=0,01), mortalidad cardiovascular (RR 0,82; IC95% 0,8-0,84, p<0,001), y eventos mayores cardiovasculares (RR 0,87; IC95% 0,8-0,94, p<0,001) vs. control.⁵¹ En once temporadas (n=29.178), se determinó una reducción del riesgo cardiovascular de 26% (OR 0,746; IC95% 0,595-0,937).⁵² Con respecto al VSR, se ha observado con la vacunación bivalente (con la proteína prefusión F, pre-F), reducción de las hospitalizaciones cardiorrespiratorias en 2,9 eventos/1.000 pacientes >60 años/anual (IC95% 0,1-5,71).⁵³ En cuanto a la vacuna antineumocócica, en un meta-análisis (18 estudios, n=716.108) sobre el efecto protector cardiovascular en adultos, se encontró que la vacuna de polisacáridos de 23 antígenos se asoció a menor riesgo cardíaco (RR 0,91, IC95% 0,84-0,99) e IAM (RR 0,88, IC95% 0,79-0,98) en todas las edades, especialmente en >65 años.⁵⁴ Se asoció a reducción de la mortalidad global (RR 0,78, IC95% 0,68-0,88), especialmente en >65 años (RR 0,71, IC95% 0,6-0,84).⁵⁴

D. Medicamentos

Existe creciente evidencia del impacto de diferentes fármacos sobre la ECV en la EPOC. El tiotropio demostró (n=5.993 a 4 años) reducción del riesgo de eventos cardíacos (RR 0,84, IC95% 0,73-0,98, p<0,05) como objetivo secundario y reducción de ICC (RR 0,59, IC95% 0,37-0,96, p<0,05).⁵⁵ El estudio SUMMIT (n=16.485 con factores de riesgo cardiovascular) evaluó el impacto sobre la mortalidad y eventos cardiovasculares mayores de furoato de fluticasona y vilanterol

como objetivos primarios compuestos.²⁹ La mortalidad global no fue reducida por la asociación de ambas drogas ($p=0,137$; HR 0,88; IC95%; 0,74–1,04), o de sus monocomponentes (furoato de fluticasona HR 0,91; IC95%; 0,77–1,08; $p=0,284$ y vilanterol HR 0,96; IC95%; 0,81–1,14; $p=0,655$).²⁹

La triple terapia (TT) (LABA/LAMA/GCI) de la asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada (agonista β_2 adrenérgico y otro anticolinérgico) con un corticoide inhalado está indicada en el grupo GOLD E (pacientes con dos o más exacerbaciones moderadas o una exacerbación grave en el año previo y recuento de eosinófilos ≥ 300 eosinófilos/ μ l).⁵ Ha demostrado reducir las exacerbaciones moderadas y graves, mejorando la función pulmonar y calidad de vida.⁵⁶⁻⁵⁹ En estudios de ensayo clínicos controlados post-análisis del ETHOS e IMPACT, se observó reducción de la mortalidad global por la TT.⁵⁸⁻⁶⁰ En estudios prospectivos y observacionales de vida real, se ha demostrado que la TT cerrada (único dispositivo) reduciría 12% los ECV (HR 0,88; IC95%; 0,83-0,93), y la mortalidad global 18% (HR 0,82; IC95%; 0,19-0,75) comparando la TT (en varios dispositivos), que podría justificarse por mayor adherencia, mejor función pulmonar y reducción de exacerbaciones.^{61,62}

Tabla 3.B.

Impacto de las intervenciones terapéuticas sobre la mortalidad de EPOC e impacto en los eventos cardiovasculares.

Autores	Año	Diseño	Resultados
Cesación tabáquica ⁵	2025	Guía basada en la evidencia de actualización anual (GOLD)	Reduce la mortalidad global HR 1,18 (IC95% 1,02-1,37)
Rehabilitación Respiratoria ⁵	2025	Guía basada en la evidencia de actualización anual (GOLD)	Reducción mortalidad global de estudios antiguos: RR 0,28 (IC 95% 0,1-0,84) Reducción mortalidad global de estudios nuevos: RR 0,68 (IC 95% 0,28-1,67)
García Aymerich et al. ⁴⁶	2006	Cohorte prospectiva de EPOC, divididos por actividad física baja, moderada y alta (pasos/día) (n=2.386)	Reducción mortalidad global HR 0,76 (IC 95% 0,65-0,9) Reducción mortalidad respiratoria HR 0,7 (IC 95% 0,48-1,02)
Del Pozo et al. ⁴⁷	2022	UK Biobank. Cohorte prospectiva seguida a 7 años (n=78.500) Contador de pasos diarios	Reducción mortalidad global MRC -0,09 (-0,11- -0,06) Reducción mortalidad cardiovascular MRC -0,1 (-0,15- -0,06) Reducción mortalidad cáncer MRC -0,11 (-0,15- -0,06)
Fröbert et al. ⁵⁰	2021	Personas vacunadas contra influenza vs. control (n=2.571)	Reducción mortalidad IAM-trombosis con stent HR 0,72 (IC 95% 0,52-0,99, $p=0,04$) Reducción mortalidad global año HR 0,59 (IC 95% 0,39-0,89, $p=0,001$) Reducción mortalidad global cardiovascular HR 0,59 (IC 95% 0,39-0,9, $p=0,014$) Reducción mortalidad IAM HR 0,86 (IC 95% 0,5-1,4, $p=NS$)
Yedlapati et al. ⁵¹	2021	Meta-análisis de 16 estudios (237.058 personas vacunadas contra influenza vs. control)	Reducción riesgo de mortalidad global (RR: 0,75; IC 95%, 0,60–0,93, $p=0,01$) Reducción mortalidad cardiovascular (RR 0,82; IC 95% 0,8–0,84, $p<0,001$) Reducción eventos mayores cardiovasculares (RR 0,87; IC 95% 0,8–0,94, $p<0,001$)
Huang et al. ⁵²	2013	11 temporadas (n=29.178 pacientes post vacuna contra influenza),	Reducción riesgo cardiovascular OR 0,74 (IC 5% 0,595-0,937)

Autores	Año	Diseño	Resultados
Hojjerg et al. ⁵³	2025	Estudio prospectivo post vacuna proteína de prefusión F de VSR (n=65.642 vacunados vs 65.634 control)	Reducción riesgo hospitalizaciones por eventos cardiorrespiratorios 2,9/1.000 pacientes >65 años (IC 95% 0,1-5,71)
Marra et al. ⁵⁴	2020	Meta-análisis de 18 estudios (716.108) personas post-vacuna antineumocócica PPSV23	Reducción riesgo cardiovascular RR 0,91 (IC 95% 0,84-0,99) Reducción IAM RR 0,88 (IC 95% 0,79-0,98)
Celli et al. ⁵⁵	2012	Estudio UPLIFT, prospectivo, controlado, tiotropio vs. tratamiento usual a 4 años (n=5.993 pacientes)	Reducción del riesgo de eventos cardíacos RR 0,84 (IC 95% 0,73-0,98, p<0,05) como objetivo secundario. Reducción de ICC RR 0,59 (IC 95% 0,37-0,96, p<0,05) como objetivo secundario
Kunisiaki et al. ²⁹	2018	Estudio SUMMIT prospectivo, controlado, (n=16.485 con factores de riesgo cardiovascular) evaluó el impacto sobre la mortalidad y eventos cardiovasculares mayores de furoato de fluticasona y vilanterol combinados vs. monoterapias	No se redujo mortalidad global por la asociación de ambas drogas (HR 0,88 IC 95% 0,74-1,04, p=0,137) No se redujo mortalidad global de sus mono componentes (furoato de fluticasona HR 0,91- IC 95% 0,77-1,08, p=0,284 y vilanterol HR 0,96 IC 95%, 0,81-1,14, p=0,655)
Martinez et al. ⁵⁸	2012	Estudio ETHOS, prospectivo, controlado, triple terapia vs doble terapia broncodilatadora vs LABA/CI a 1 año (n=8.609 pacientes)	Reducción de la mortalidad global HR 0,51 (IC 95% 0,33-0,8) como objetivo secundario.
Lipson et al. ⁶⁰	2018	Estudio IMPACT prospectivo, controlado, controlado, triple terapia vs doble terapia broncodilatadora vs LABA/CI a 1 año (n=10.355 pacientes)	Reducción de la mortalidad global HR 0,72 (IC 95% 0,53-0,99) como objetivo secundario

Abreviaturas: CI: corticoides inhalados; HR: razón de riesgo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IC95%: intervalo de confianza 95%; LABA: broncodilatadores beta 2 adrenérgicos de acción prolongada; MRC: media de rango de cambios; OR: razón de momios; PPSV23: vacuna antineumocócica polisacáridos de 23 antígenos; RR: riesgo relativo; VSR: virus sincial respiratorio.

7. Impacto sobre los costos de una exacerbación de EPOC y más allá

Más allá de los costos directos de la exacerbación por EPOC, ambulatoria u hospitalizada, deberíamos incluir los derivados de las ECV y consecuencias inflamatorias sistémicas de infecciones por influenza, SARS-COV2, VSR y neumococo. Además, deberíamos ponderar los costos indirectos, como son la fragilidad, ausentismo laboral, discapacidad o muerte prematura, que siempre superan varias veces a los costos directos. Los estudios realizados en nuestro país, sólo han evaluado los costos directos de hospitalización por exacerbación de EPOC e influenza, pero se carece de información de los costos derivados de los eventos sistémicos a mediano y largo plazo, e indirectos. Pero también hay que ponderar que, en los países de bajo ingresos y en vías de desarrollo, el impacto es todavía mayor⁶³⁻⁶⁶

6. Conclusiones

El consumo de tabaco es la principal causa prevenible de enfermedad respiratoria y ECV, y de muerte prematura.^{1,2}

La mayoría de las referencias citadas en esta revisión en apoyo de la asociación entre EPOC

y eventos ECV son estudios de cohortes retrospectivos, registros administrativos o de bases de datos de estudios primarios. Este tipo de evidencia es de bajo nivel de certeza y deberá comprobarse en estudios prospectivos, con mayor tamaño de muestra y el diseño epidemiológico adecuado. Esta revisión narrativa evidencia heterogeneidad en los estudios en la definición de exacerbación, gravedad y desenlaces. Independientemente de su lugar de realización, no se ajustan adecuadamente por variables confundidoras críticas como edad, comorbilidades cardiovasculares previas, estado funcional o adherencia terapéutica, lo que limita la confiabilidad de los resultados.

No obstante, las exacerbaciones de EPOC han dejado de ser un fenómeno restringido al sistema respiratorio. En los últimos años ha crecido la evidencia de ser eventos inflamatorios sistémicos y que aumentarían aún más los riesgos de ECV en las formas más graves. Además, algunos agentes infecciosos virales y bacterianos «per se» generan daños sistémicos adicionales. Probablemente en los próximos años estas enfermedades sindémicas deberán ser abordadas de manera más holística, con una relación más íntima entre el clínico, cardiólogo, neurólogo y neumonólogo.

Las herramientas preventivas de las exacerbaciones de EPOC siguen siendo la cesación tabáquica, la vacunación, la actividad física y la ReRe. La triple terapia reduce la mortalidad en pacientes con EPOC exacerbadores frecuentes (más de dos eventos por año) y fenotipo T2 alto; además, su prescripción en un solo inhalador parecería asociarse con una mejor adherencia.

Esta revisión narrativa tiene como limitación que la elección de la bibliografía citada estuvo vinculada a la subjetividad de los autores, introduciendo sesgos de selección, falta de reproducibilidad, ausencia de una estrategia de búsqueda y criterios de elegibilidad, así como ausencia de evaluación independiente de la selección de los artículos elegidos, que podría afectar las conclusiones alcanzadas.

Futuras investigaciones prospectivas y con desenlaces clínicos validados deberán cuantificar adecuadamente el riesgo cardio-cerebrovascular asociado a las exacerbaciones de EPOC con mayor rigor metodológico.

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

Conflicto de intereses: RR: declara no tener conflicto de intereses en el tema. MS: ha participado en programas de educación médica continua para Glaxo SmithKline, AstraZeneca, ELEA, SANOFI, Sequirus y Pfizer. AE: asesor médico externo de Glaxo SmithKline, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim. Griphols. Apoyo para concurrencia a congresos de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, ELEA, Novartis, Griphols, Kamada/Tuteur. Programas de educación médica continua para AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, ELEA, Novartis, Griphols, Kamada/Tuteur. Investigador Principal de ensayos clínicos de Asma y EPOC patrocinados por Pfizer, Glaxo SmithKline, Boehringer Ingelheim, Pearl, AstraZeneca y Roche/Genetech. MP: ha participado en programas de educación médica continua para Glaxo SmithKline, AstraZeneca, ELEA, SANOFI, Casasco, Knight, Boehringer Ingelheim. Apoyo para concurrencia a congresos de Raffo, BAGO, Tuteur, Montpellier y Cassará. DR: declara no tener conflicto de intereses en el tema.

Contribuciones de los autores: todos los autores contribuyeron de manera equitativa en la revisión de la bibliografía disponible.

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

Referencias

1. Ministerio de Salud. Guía 2021: Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco: Recomendaciones basadas en la evidencia. [Internet]. [Consultado 19 abr 2025]. Disponible en: https://www.aamr.org.ar/secciones/tabiquismo_epidemiologia/guia_tabaquismo_2021.pdf

2. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Internet]. [Consultado 27 may 2025]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Arias S, Echazarreta A. Abordaje del paciente con EPOC. Capítulo 1: Epidemiología de la EPOC. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Buenos Aires, 2024. pp. 5-20.
4. Echazarreta AL, Arias SJ, Del Olmo R, Giugno ER, Colodenco FD, Arce SC et al. Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 6 aglomerados urbanos de Argentina: el estudio EPOC.AR. *Arch Bronconeumol* 2018;54:260-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.018>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2025. [Internet]. [Consultado 10 mar 2025]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
6. Lawrence H, Hunter A, Murray R, Lim WS, Mckeever T. Cigarette smoking and the currency of influenza- systematic review. *J Infect* 2019;79:401-6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.08.014>
7. Han L, Ran J, Ma YW, Suen LKP, Lee PH, Peiris JS et al. Smoking and Influenza-associated morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2019;30:405-17. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000984>
8. Singer M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: Conceptualizing the SAVA Endemic. *Free Inq Creat Sociol* 1996;24:99-110.
9. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020;396:874. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32000-6)
10. Solidoro P, Albera C, Ribolla F, Bellochia M, Brussino L, Patrucco F. Triple Therapy in COPD: can we welcome the reduction in cardiovascular risk and mortality. *Front Med* 2022;9:816843. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.816843>
11. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
12. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:337-49. <https://doi.org/10.2147/copd.s6400>
13. Jimenez J, Sivori M. Comparación de los índices de Charlson y COTE en la EPOC y su relación con la mortalidad. *Rev Am Med Respir* 2022;1:3-9.
14. MacLeod MA, Knott D, Allinson JPP, Finney LJ, Wiseman DJ, Ritchie AI et al. Prevalence and clinical correlates of radiologically detected coronary artery disease in COPD: a cross-sectional observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2025;211:946-56. <https://doi.org/10.1164/rccm.202404-0838OC>
15. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2014;9:871-88. <https://doi.org/10.2147/COPD.S49621>
16. Feary JR, Rodriguez LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-962. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.128082>
17. Izquierdo Alonso JL. EPOC y enfermedad cerebrovascular. *Arch Bronconeumol* 2010;46:18-22. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(10\)70022-3](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(10)70022-3)
18. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: Causes, risk factors and prevention. *COPD* 2010;7:375-82. <https://doi.org/10.3109/15412555.2010.510160>
19. Mannino DM, Doherty D, Buist AS. GOLD classification of lung disease and mortality: findings from the Arteriosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100:115-22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.03.035>
20. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax* 2005;60:925-31. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
21. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agusti A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases. An urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1319-36. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0690SO>
22. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. An analysis comparing two strategies for the measurement of frailty in elderly individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62A:738-43. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.738>
23. Athanazio RA, Bernal Villada L, Avdeev SN, Wang HC, Ramírez-Venegas A, Sivori M et al. Rate of severe exacerbations, healthcare resource utilization and clinical outcomes in patients with COPD in low-income and middle countries: results from the EXACOS International Study. *BMJ Open Respir Res* 2024;11:e002101. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-002101>
24. Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in COPD patients. *J Thorac Dis* 2020;12:2791-802. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.60>
25. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137:1091-7. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2029>
26. Rothnie K, Müllerova H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of COPD exacerbations in a general practice-based population with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:464-71. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2029OC>
27. Whittaker H, Rubino A, Müllerova H, Morris T, Varghese P, Xu Y et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J COPD* 2022;17:427-37. <https://doi.org/10.2147/copd.s346591>
28. Vanflateren LE, Lindberg A, Zhou C, Nyberg F, Stridsman C. Exacerbation risk and mortality in GOLD Group A and B patients with and without exacerbation history. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208:163-75. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1774OC>
29. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR et al. Exacerbations of COPD and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>
30. Daniels K, Lanes S, Tave A, Pollack MF, Mannino DM, Criner G et al. Risk of death and cardiovascular events following an exacerbation of COPD: The EXACOS-CV. *Int J COPD* 2024;19:225-41. <https://doi.org/10.2147/COPD.S438893>
31. Weng K, Zhang X, Liu W, Xu Z, Xie B, Dai H. Prevalence and impact of CPD in ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of 18 million patients. *Int J COPD* 2024; 1:2333-45. <https://doi.org/10.2147/COPD.S474223>
32. Pirera E, Di Raimondo D, D'Anna L, Tuttolomondo A. Risk trajectory of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2025;135:74-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.01.016>
33. Shrikrishna D, Steer J, Bostock B, Dickinson SW, Piwko A, Ramalingam S et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Management of Cardiopulmonary Risk in the UK: A Systematic Literature Review and Modified Delphi Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025;20:2073-2090. <https://doi.org/10.2147/COPD.S523865>
34. Kostikas K, Gogali A, Hillas G. Cardiovascular disease and COPD: adding a third dimension to the ABE global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023 Chronic Obstructive Pulmonary Classification. *Am J Crit Care Respir Med* 2023;208:502-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.202304-0691LE>
35. Gedebjerg A, Szepietowski SK, Holm Wackerhausen LM, Horváth-Puhó E, Dahl R, Hansen JG et al. Prediction of mortality in patients with COPD with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:204-12. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30002-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30002-X)
36. Corrales Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 2013;381:496-505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61266-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61266-5)
37. Nowalk M, D'Agostino H, Dauer K, Stiegler M, Zimmermann RK, Balasubramani GK et al. Estimating the burden of adult hospitalized RSV infection including special populations. *Vaccine* 2022;40:4121-27. <https://doi.org/10.1016/j.vac>

- cine.2022.05.077
38. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016;1:274–81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>
39. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: time series analysis of english data for 2004-2015. *Clin Inf Dis* 2018;67:9-17. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1144>
40. Ohland J, Warren-Gash C, Blackburn R, Molbak K, Valentiner-Branth P, Nielsen J et al. Acute myocardial infarctions and stroke triggered by laboratory-confirmed respiratory infections in Denmark, 2010-2016. *Eur Surveill* 2020;25:1900199. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.1900199>
41. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and etiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1191–210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
42. Li Y, Kulkarni D, Begier E, Wahi-Singh P, Wahi-Singh B, Gessner B et al. Adjusting for case under-ascertainment in estimating RSV hospitalization burden of older adults in high-income countries: a systematic review and modeling study. *Infect Dis Ther* 2023;12:1137–49. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00792-3>
43. Fairweather DL, Beetler DJ, Di Florio DN, Music N, Heidecker B, Cooper Jr LT. COVID-1, myocarditis and pericarditis. *Circulation Research* 2023;132:1302–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321878>
44. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CCH et al. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2015;313:264–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
45. Huimin T, Zheng T, Jingchun H, Dajun L, Zhijun Z, Yuan L et al. A Scoping Review of Factors Influencing Smoking Cessation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD* 2024;21:2390988. <https://doi.org/10.1080/15412555.2024.2390988>
46. Garcia Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in COPD: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060145>
47. Del Pozo Cruz B, Ahmadi MN, Lee IM, Stamatakis E. Prospective associations of daily step counts and intensity with cancer and cardiovascular disease incidence and mortality and all-cause mortality. *JAMA Inter Med* 2022;182:1139-48. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4000>
48. Clarc C, Oseni Z, Flowers N, Kshatkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2015;5:CD005050. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005050.pub3>
49. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost-effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *New Engl J Med* 1994;331:778-84.
50. Fröbert O, Göterberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christensen EH, MacIntyre CR et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation* 2021;144:1476-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042>
51. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS et al. Effects of influenza vaccines on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e19636. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019636>
52. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among COPD elderly. *Comp Meth Prog Biomed* 2013;111:507-11. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.05.006>
53. Højbjerg Lassen MC, Johansen ND, Christensen S, Aliabadi N, Skaarup KG, Modin D et al. Bivalente RSV prefusion F protein-based vaccine for preventing cardiovascular hospitalizations in older adults: a prespecified analysis of the DAN-RSV trial. *JAMA* 2025;e2515405 <https://doi.org/10.1001/jama.2025.15405>
54. Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NM. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Inf Dis* 2020;99:204-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.038>
55. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;180:948-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0876OC>
56. Lipson DA, Barbour F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *New Engl J Med* 2018;378:1671-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>
57. Rabe K, Martinez F, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple therapy at two glucocorticoid doses in moderate to very severe COPD. *New Engl J Med* 2020;383:35-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>
58. Martinez F, Rabe K, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for COPD: a randomized, double blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:553–64. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC>
59. Rogliani P, Manzetti GM, Cazzola M, Calzetta L. Real-World Effectiveness of Triple Extrafine Fixed-Dose Combination with Beclomethasone/Formoterol/Glycopyrronium on Symptoms and Lung Function in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025; 20:1723-36. <https://doi.org/10.2147/COPD.S511334.2>
60. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin D et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/Umeclidinium/Vilanterol in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1508–16. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC>
61. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, Beeh M, Midwinder D, Kocks JWH et al. INTREPID: single-versus multiple inhaler triple therapy in usual clinical practice. *ERJ Open Res* 2021;7:00950-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00950-2020>
62. Pollack M, Rapsomaniki E, Anzueto A, Rhodes K, Hawins NM, Volgelmeier CF et al. Effectiveness of Single Versus Multiple Inhaler Triple Therapy on Mortality and Cardiopulmonary Risk Reduction in COPD: The SKOPOS-MAZI Study. *Am J Med* 2025;138:650-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.11.007>
63. Pascansky D, Sivori M, Capelli L. EPOC reagudizada hospitalizada: Estudio de costos directos en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires. *Rev Am Med Respir* 2022;22:299-308. <https://doi.org/10.56538/ramr.LYBB1788>
64. Sivori M, Pascansky D, González L, Mancuso M. Neumonía por virus de la influenza: Estudio de costos en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Am Med Resp* 2024;24:160-7. <https://doi.org/10.56538/ramr.nv96-q7av>
65. Vlachaki I, Donhauser S, Wise RA, Chen Y, Madoni A, Argentina S et al. A Systematic Literature Review of the Humanistic, Economic, Sociodemographic, and Environmental Burden Associated with Severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025;20:2493-2523. <https://doi.org/10.2147/COPD.S510623>
66. Adhikari S, Thapa S, Rattanapan C, Laosee O, Sriram S, Bhatta J et al. Evaluating the impact of self-management interventions on COPD outcomes in low- and middle-income countries in Asia: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2025;23:81. <https://doi.org/10.1186/s12955-025-02382-y>

RECIBIDO:
26 febrero 2025
APROBADO:
7 noviembre 2025

Fisiopatología y relevancia clínica de los monocitos en la fibrosis pulmonar idiopática: revisión narrativa

Pathophysiology and Clinical Relevance of Monocytes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Narrative Review

Juan Pablo Camargo Mendoza 

Hospital Central de la Policía Nacional y O&C, Unidad de Neumología, Bogotá, Colombia

AUTOR CORRESPONSAL:

Dr. Camargo Mendoza. E-mail: jpcamargome@unal.edu.co

Resumen

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por grado variable de inflamación y fibrosis. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una de las más frecuentes y se relaciona con pobre pronóstico, para lo cual se han desarrollado múltiples biomarcadores para predecir de forma temprana el curso clínico y respuesta al manejo. Los monocitos se han relacionado en la patogénesis de la enfermedad fibrótica aberrantemente. La proliferación de precursores de monocitos en la médula ósea y la posterior migración de monocitos a la sangre y los tejidos es un proceso estrechamente relacionado con los macrófagos alveolares. CCR2 es el receptor necesario para la migración clásica de monocitos a tejidos inflamados. Entre las múltiples quimiocinas asociadas, se destaca la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1, también conocida como CCL2) que tiene la mayor afinidad por CCR2. Se han encontrado niveles de monocitos activados en pacientes con FPI y los monocitos circulantes pueden producir proteínas de la matriz celular profibróticas. El conteo elevado de monocitos en sangre se ha relacionado con progresión y con incremento de la probabilidad de muerte en FPI.

Palabras clave: monocito; fibrosis pulmonar idiopática; biomarcador; pronóstico.

Abstract

Interstitial lung diseases are a heterogeneous group of disorders characterized by variable degrees of inflammation and fibrosis. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is one of the most common types of lung fibrosis and is linked to a poor prognosis. Several biomarkers have been developed to help doctors predict early on the disease's course and how well it will respond to treatment. The pathogenesis of fibrotic disease aberrantly implicates monocytes. This process, where monocyte precursors grow in the bone marrow and monocytes move to other tissues, is a lot like alveolar macrophages. CCR2 is the receptor necessary for the classical migration of monocytes to inflamed tissues. This chemokine, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1, also called CCL2), binds to CCR2 better than any other. Activated monocytes have been found in IPF patients. Patients with activated monocytes can produce profibrotic proteins. Research has linked high blood monocyte counts to the progression of IPF and an increased risk of death.

Keywords: monocyte; idiopathic pulmonary fibrosis; biomarker; prognosis.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) constituye aproximadamente el 30% de todas las enfermedades intersticiales difusas (EPID); su incidencia en adultos es 3 a 9 por cada 100.000, siendo más frecuente en hombres que mujeres en una razón 3:1. La FPI es una enfermedad pulmonar crónica, progresiva y de etiología multifactorial, caracterizada por una remodelación fibrótica del parénquima pulmonar que conduce a un deterioro irreversible de la función respiratoria. A pesar de los avances terapéuticos, la FPI mantiene un pronóstico reservado, con una mediana de supervivencia de 2 a 5 años tras el diagnóstico.^{1,2}

La evolución clínica de la FPI es heterogénea, lo que dificulta la predicción del curso de la enfermedad y la toma de decisiones terapéuticas. En este contexto, la identificación de biomarcadores fiables y accesibles es crucial para mejorar la estratificación de pacientes, monitorear la progresión y evaluar la respuesta al tratamiento.^{3,4}

Entre los biomarcadores en FPI diferencialmente expresados destacan KL-6, SP-A y SP-D, relacionados con la disfunción de las células epiteliales alveolares (CEA) y la inflamación persistente en el microambiente pulmonar.¹⁵ Además, enzimas como MMP-1, MMP-7 y MMP-28 se vinculan a la remodelación de la MEC, mientras que proteínas como POSTN y osteopontina (OPN) emergen como reguladores clave en la progresión.⁴ La diferenciación entre FPI y otras EPID representa un desafío clínico, donde biomarcadores como MMP-28 sérico, POSTN y OPN han demostrado valor en la discriminación de FPI frente a entidades como la neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHC) y la neumonía intersticial no específica (NINE). Estos biomarcadores complementan el arsenal diagnóstico y facilitan la caracterización precisa de los pacientes.¹⁶

Durante las exacerbaciones agudas, se observa una intensificación de la respuesta inflamatoria y fibrótica. Biomarcadores como S100A9, α -defensina, CXCL8, CXCL13, CCL2, IL-6, LTBP2 y HMGB1 muestran incrementos significativos, y reflejan el estado de activación inmune y el daño alveolar.¹⁷⁻¹⁹ La progresión de la FPI implica un deterioro funcional continuo y mayor riesgo de mortalidad. En este contexto, biomarcadores como KL-6, SP-A, SP-D, RAGE, MMP-7, POSTN, YKL-40 y monocitos han mostrado asociación con la disminución de la función pulmonar y la progresión.^{20,21} La severidad de la FPI puede correlacionarse con biomarcadores que reflejan tanto la carga fibrótica como la respuesta inflamatoria. Entre ellos, se destacan KL-6, RAGE, SAA, CEA, VEGF, MMP-7, YKL-40 y los monocitos.^{22,23}

Algunos trabajos han evaluado a los monocitos circulantes como posibles biomarcadores en FPI. Se ha demostrado que un recuento elevado de monocitos en sangre periférica se asocia con una mayor tasa de progresión de la enfermedad, hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con FPI.^{7,8} Además, análisis transcriptómicos han revelado que los monocitos en FPI presentan una activación aberrante de vías inmunológicas, que podría contribuir a la patogénesis de la fibrosis.⁸ Dado que el recuento de monocitos es una medida sencilla, económica y ampliamente disponible en la práctica clínica, su potencial como biomarcador pronóstico en FPI es particularmente atractivo. En esta revisión, se profundizará en el papel de los monocitos como biomarcadores en la FPI, explorando su relevancia en la patogenia, su potencial utilidad clínica en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, y las perspectivas futuras para su aplicación.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada en PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, ScienceDirect y Cochrane Library sobre publicaciones comprendidas entre los años 2000 y 2024, en inglés. Para PubMed se emplearon términos MeSH y sus equivalentes, combinados con operadores booleanos: ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[MeSH] OR "Pulmonary Fibrosis, Idiopathic") AND ("Monocytes"[MeSH] OR "Blood Monocyte Count") AND ("Biomarkers"[MeSH] OR "Prognosis"[MeSH] OR "Disease Progression") AND ("Acute Exacerbation" OR "Exacerbations, Pulmonary") AND ("Antifibrotic Agents"[MeSH] OR "Pirfenidone" OR "Nintedanib"). La depuración de los resultados se realizó en fases: en la primera, se eliminaron artículos duplicados;

posteriormente, se seleccionaron aquellos relacionados con la fisiopatología de la FPI y la identificación general de biomarcadores; finalmente, se restringió la búsqueda a la evidencia específica sobre el papel de los monocitos en la FPI, incluyendo su relación con exacerbaciones agudas y respuesta al tratamiento antifibrótico. De un total de 168 artículos identificados inicialmente, se seleccionaron 58 estudios para la revisión cualitativa final.

Bases fisiopatogénicas generales de la FPI

La FPI se produce como resultado de una lesión epitelial y una desregulación de la interacción epitelio/ mesénquima, que activa continuamente múltiples vías profibróticas interconectadas, lo que en última instancia conduce a una respuesta de reparación anormal y a la pérdida de la función pulmonar.⁹

En el alvéolo sano, la membrana basal íntegra asegura el intercambio gaseoso. Tras la agresión, las células epiteliales alveolares dañadas y los capilares liberan citocinas inflamatorias (IL-1 β , IL-17A, IL-6, IL-10, IL-12) y factores de coagulación, lo que genera un microambiente inflamatorio. La transición epitelio-mesenquimatosa (TEM) y el reclutamiento de progenitores mesenquimales y fibrocitos inducen la formación de focos fibroblásticos.¹⁰ Allí, los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos, células clave en la síntesis y depósito de matriz extracelular (MEC). Bajo el estímulo del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la acumulación de MEC se vuelve progresiva, lo que produce rigidez pulmonar y deterioro de la distensibilidad y del intercambio gaseoso.^{12,13}

Paralelamente, la inmunidad adaptativa contribuye a la perpetuación del daño. Se han identificado infiltrados de linfocitos T y B, y la presencia de estructuras linfoides terciarias en tejido pulmonar y lavado broncoalveolar, lo que sugiere que incluso en áreas aparentemente “inactivas” persiste una señal inmunológica activa.¹⁴

En este entramado, los monocitos ocupan un lugar central. Desde la circulación periférica, son reclutados por quimiocinas como CCL2/CCR2 y migran al pulmón, donde se diferencian en macrófagos intersticiales. Estos no solo mantienen la inflamación mediante secreción de citocinas, sino que también potencian la activación del eje TGF- β -miofibroblasto, lo que facilita el remodelado patológico. La hipoxia presente en el microambiente fibrótico refuerza este reclutamiento y diferenciación, lo que intensifica la producción de mediadores profibróticos.⁸

Biomarcadores en FPI

Un biomarcador se define como una característica que se mide y evalúa objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.⁵⁸

En la FPI, los biomarcadores constituyen indicadores objetivos y reproducibles que abarcan desde parámetros clínico-funcionales (CVF, DLCO) y hallazgos radiológicos, hasta determinantes moleculares y celulares derivados de tejido pulmonar, lavado broncoalveolar y sangre periférica, con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico.³ (Tabla 1) Entre los más relevantes destacan KL-6, SP-A y SP-D como reflejo de disfunción epitelial alveolar; MMP-1, MMP-7 y MMP-28 vinculados a remodelado de matriz extracelular; y POSTN y osteopontina como moduladores clave de progresión fibrótica, útiles además para diferenciar FPI de otras enfermedades intersticiales difusas.^{4,15,16} Durante las exacerbaciones agudas, biomarcadores inflamatorios como S100A9, α -defensinas, CXCL8, CXCL13, CCL2, IL-6, LTBP2 y HMGB1 evidencian la intensificación del daño alveolar y la activación inmune. En el seguimiento longitudinal, marcadores como KL-6, RAGE, MMP-7, YKL-40 y, de forma destacada, los monocitos, se asocian con deterioro funcional acelerado, mayor riesgo de exacerbaciones y mortalidad, consolidándose estos últimos como un biomarcador celular simple, económico y de alto valor pronóstico.^{17,19,20,21} En la evaluación terapéutica, IGFBP-2 sérico, SP-D y Gal-3 han demostrado utilidad al reflejar la eficacia de antifibróticos como pirfenidona y nintedanib, consolidando un marco multidimensional en el que la integración de biomarcadores epiteliales, de remodelado, inflamatorios y celulares per-

mite caracterizar la enfermedad, estratificar riesgo y guiar estrategias de medicina personalizada en FPI.^{24,26} (Tabla 2)

Tabla 1.

Clasificación estructurada de biomarcadores reportados en FPI.

Tipo de biomarcador	Ejemplos destacados	Técnica de detección / Fuente	Aplicación clínica principal
Bioquímico	KL-6, SP-A, SP-D, MMP-7, periostina	Suero, plasma, LBA / ELISA, inmunoensayo	Diagnóstico, pronóstico, monitoreo de progresión
Radiológico	Patrón NIU, NIU probable, NIU indeterminada	TCAR	Categorización diagnóstica, evaluación de extensión
Funcional pulmonar	CVF, DLCO	Pruebas de función pulmonar (espirometría, difusión)	Estratificación de severidad, seguimiento longitudinal
Genético	Polimorfismo MUC5B, TERT, TERC	Análisis de SNP, qPCR, secuenciación (SNG)	Predicción de susceptibilidad, progresión
Transcriptómico	Firma génica de 52 genes, perfiles de monocitos	RNA-seq, microarrays	Pronóstico de mortalidad, subclasificación fenotípica
Tisular o celular	TGF- β , α -SMA, CD14+, colágeno tipo I	Biopsia pulmonar, LBA / inmunohistoquímica, citometría de flujo	Confirmación diagnóstica, estudios de mecanismos patogénicos

Abreviaturas: FPI: fibrosis pulmonar idiopática; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; LBA: lavado broncoalveolar; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; SNP: polimorfismo de nucleótido único; SGN: secuenciación de nueva generación; CD14+: marcador de superficie de monocitos; α -SMA: alfa actina de músculo liso; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; SP-A/SP-D: proteínas surfactantes A y D; MMP-7: metaloproteinasas de matriz 7; MUC5B: Mucina 5B; TERT: Transcriptasa inversa de la telomerasa; TERC: Telomerasa RNA; NIU: neumonía intersticial usual.

Tabla 2.

Clasificación de biomarcadores en la FPI.

Clasificación	Biomarcadores implicados
Biomarcadores expresados diferencialmente en la FPI frente a sujetos sanos	KL-6, SP-A, SP-D, MMP-1, MMP-7, MMP-28, POSTN, OPN, YKL-40, RAGE, SAA
Biomarcadores para el diagnóstico diferencial entre FPI y otras EPID	MMP-28, POSTN, OPN, MMP-1, MMP-7
Biomarcadores que diferencian la exacerbación aguda de la FPI, de la enfermedad estable	KL-6, SP-A, SP-D, S100A9, α -defensina, CXCL8, CXCL13, CCL2, IL-6, LTBP2, HMGB1
Biomarcadores que predicen la progresión de la enfermedad	KL-6, SP-A, SP-D, RAGE, MMP-7, POSTN, YKL-40, monocitos
Biomarcadores relacionados con la gravedad de la enfermedad	KL-6, RAGE, SAA, CEA, MMP-7, YKL-40, VEGF, monocitos
Biomarcadores relacionados con el tratamiento	IGFBP-2, Gal-3, SP-D

Abreviaturas: FPI: fibrosis pulmonar idiopática; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; MEC: matriz extracelular; CEA: células epiteliales alveolares; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; CVF: capacidad vital forzada; LBA: lavado broncoalveolar; KL-6: Krebs von den Lungen-6; SP-A / SP-D: proteínas del surfactante A / D; MMP: metaloproteinasas de la matriz; POSTN: periostina; OPN: osteopontina; SAA: proteína amiloide sérica A; RAGE: receptor de productos finales de glicación avanzada; CCL2 (MCP-1): proteína quimioatrayente de monocitos-1; CXCL8: interleucina-8; HMGB1: proteína de unión a cajas de alta movilidad 1; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; IGFBP-2: proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2; LTBP2: proteína de unión al factor de crecimiento transformante beta 2; YKL-40: quitinasa 3 similar a la proteína 1.

El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable *in vivo* e *in vitro*, no invasivo, y que tenga suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica.²⁷ La mayoría de los biomarcado-

res mencionados no cumplen con todos los criterios y no son accesibles de forma rutinaria en muchas regiones del mundo, por lo cual los monocitos podrían convertirse en una opción asequible.

El rol de los monocitos en el desarrollo y progresión de la fibrosis pulmonar idiopática

Los monocitos inflamatorios y los macrófagos tisulares residentes desempeñan una función reguladora fundamental en los procesos de reparación, regeneración y fibrosis tisular. Su participación en la patogénesis de la fibrosis pulmonar idiopática está bien establecida. Esta implicación se ve reforzada por la correlación entre elevados recuentos monocitarios y mayor mortalidad en otras patologías fibróticas, incluyendo esclerosis sistémica, miocardiopatía hipertrófica y mielofibrosis,⁸ lo que sugiere un posible mecanismo patogénico común.

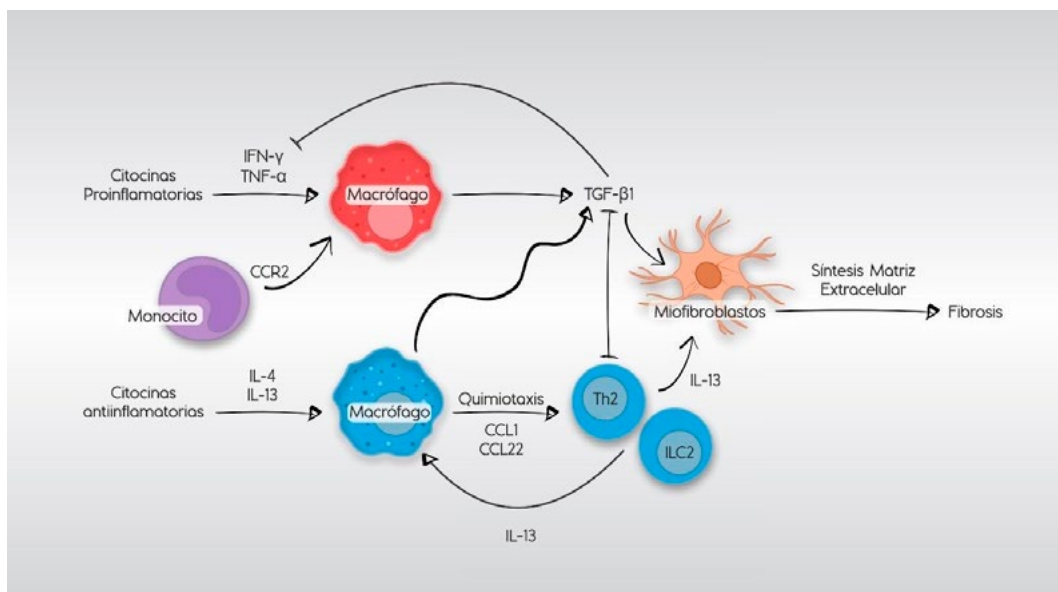
Tras una lesión tisular, los monocitos y macrófagos experimentan cambios fenotípicos y funcionales profundos que les permiten cumplir funciones esenciales durante las fases de inicio, mantenimiento y resolución de la reparación tisular. Las disfunciones en la actividad de los monocitos pueden conllevar a una reparación inadecuada, caracterizada por la liberación desregulada de mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, la generación insuficiente de poblaciones de monocitos con perfil antiinflamatorio o la alteración en la comunicación con células epiteliales, endoteliales, fibroblastos y células madre o progenitoras. Estas alteraciones favorecen un microambiente persistente de lesión, que finalmente puede derivar en el desarrollo de fibrosis patológica.²⁸

Diferenciación y activación de los monocitos en la FPI

En respuesta a la lesión de las células epiteliales alveolares, se liberan citocinas que reclutan células inflamatorias, incluyendo monocitos. Las vías de señalización de quimiocinas, como CXCL12/SDF1-CXCR4, CCL21-CCR7 y CCL2-CCR2, desempeñan un papel importante en el reclutamiento de fibrocitos (progenitores de monocitos) y células progenitoras mesenquimales a los pulmones. En particular, CCL2 y CCL3 participan en la migración de monocitos/macrófagos hacia los pulmones. Se ha demostrado que el bloqueo de estas moléculas puede tener un efecto antifibrótico.³ (Figura 1)

Figura 1.

Monocitos-macrófagos y su papel en la fibrosis del pulmón.



Creada con BioRender.com

Los monocitos activos por un factor desencadenante liberan citocinas proinflamatorias que activan al macrófago, pero concomitantemente citocinas antiinflamatorias también se activan como mecanismo reparador. Sin embargo, ante un estímulo persistente, también contribuyen a la activación de miofibroblastos, que con la síntesis de matriz extracelular contribuyen a la fibrosis.

Una vez en el pulmón, los monocitos circulantes pueden diferenciarse en distintos tipos celulares:

- **Macrófagos derivados de monocitos (Mo-AMs):** Estos macrófagos alveolares derivados de monocitos surgen lentamente en un proceso que implica la represión de genes específicos de monocitos y la activación de genes característicos de macrófagos alveolares. Datos transcriptómicos indican que esta diferenciación está regulada por la reprogramación epigenética impulsada por el microambiente pulmonar. En modelos murinos, la protección contra la fibrosis inducida por bleomicina se asocia con una reducción de los Mo-AMs.²⁹
- **Fibrociitos:** Además, los fibrociitos (progenitores de monocitos) pueden diferenciarse en fibroblastos, proceso observado in vitro con MEC de pacientes con FPI. Factores como TGF- β , endotelina, CTGF, IL-3, IL-4, factores de respuesta del suero y algunos microRNAs favorecen esta diferenciación. El proteoglicano lumican también participa en este proceso a través de una vía dependiente de integrinas.³⁰

Aunque la polarización clásica M1/M2 ((M1 macrófago proinflamatorio) y (M2 macrófago reparador/profibrótico)) es característica de macrófagos, los monocitos circulantes también tienen un papel activo en la patogénesis de la FPI, contribuyendo a un microambiente profibrótico o antifibrótico mediante la secreción de mediadores y su interacción con otras células:³¹

- Los monocitos producen MMPs con efectos duales: MMP8, con efectos profibróticos, y MMP19, con propiedades antifibróticas, relacionadas con la cicatrización y migración celular.³²
- La actividad de monocitos y macrófagos puede ser modulada por proteínas como la penta-xina-2 (PTX-2), la cual ejerce un efecto regulador sobre estos, especialmente al reducir la actividad profibrótica de los macrófagos tipo M2.³³
- Los fibrociitos que se diferencian en fibroblastos contribuyen significativamente a la secreción excesiva de MEC, y desempeñan así un papel central en la progresión de la fibrosis pulmonar.²⁹

Rol de los monocitos en la inflamación crónica

Los monocitos son activamente reclutados en el parénquima pulmonar afectado por la FPI. Este proceso es esencial en la progresión de la FPI, ya que contribuye a la acumulación de fibroblastos y a la deposición de MEC, y genera así un entorno profibrótico.³⁴ Estos monocitos muestran un fenotipo inmunológico alterado caracterizado por una mayor expresión de CD64 (Fc γ R1), la cual se ha correlacionado con el grado de fibrosis pulmonar, sugiriendo que estos están “preparados” para participar activamente en la respuesta inflamatoria y fibrogénica.³⁵ Además, los macrófagos alternativos (M2) derivados de monocitos desempeñan un papel clave en la perpetuación de la fibrosis, siendo los monocitos Ly6Chi especialmente relevantes en la facilitación de un microambiente profibrótico.³⁶ Estudios también han demostrado que los sueros de pacientes con FPI pueden estimular la angiogénesis mediada por monocitos, lo que implica un rol adicional en la formación de nuevos vasos sanguíneos en el contexto de la inflamación crónica.³⁷ Asimismo, tanto los monocitos como los macrófagos derivados de estos están implicados en la producción de factores de crecimiento, como el heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF), que se asocia con la activación de macrófagos con un perfil profibrótico.³⁸ La complejidad de la respuesta inflamatoria y la plasticidad funcional de estos monocitos y macrófagos explican, en parte, la limitada eficacia de las terapias antiinflamatorias convencionales y subrayan la necesidad de abordar vías patogénicas más específicas, como lo ejemplifican los estudios actuales con agentes que regulan la actividad de estas células, tales como PRM-151.³⁹

Interacción de los monocitos con otros mediadores fibróticos

Las interacciones entre los monocitos y otros mediadores fibróticos en la FPI son complejas y multifacéticas, e incluyen procesos como la diferenciación celular, la señalización paracrina y el reclutamiento celular. Estas interacciones son fundamentales para la progresión de la en-

fermedad y representan potenciales dianas terapéuticas. Los monocitos reclutados en el microambiente pulmonar dañado pueden diferenciarse en macrófagos intersticiales (Mo-IMs) con un fenotipo profibrótico. Estos macrófagos expresan genes asociados a la reparación y la remodelación de la MEC, contribuyendo activamente a la patogénesis de la enfermedad.²⁹ Los Mo-IMs interactúan directamente con fibroblastos mediante vías de señalización clave como TGF- β , SPP1 y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), lo que promueve así la progresión de la fibrosis. Además, los monocitos derivados de pacientes con FPI muestran una hipersensibilidad a estímulos como CHI3L1, lo que incrementa la expresión de marcadores profibróticos, como CD206, y sugiere su posible utilidad como biomarcador predictivo de respuesta a intervenciones terapéuticas.⁴⁰

El reclutamiento de monocitos Ly6Chi, caracterizados por un fenotipo proinflamatorio, se ve estimulado por la exposición a partículas finas (PM_{2.5}) y contribuye a la exacerbación y progresión de la fibrosis. Por otro lado, los fibrocitos, que derivan de monocitos, juegan un papel adicional al producir factores de crecimiento como PDGF, que estimulan la proliferación de fibroblastos en los pulmones afectados.⁴¹

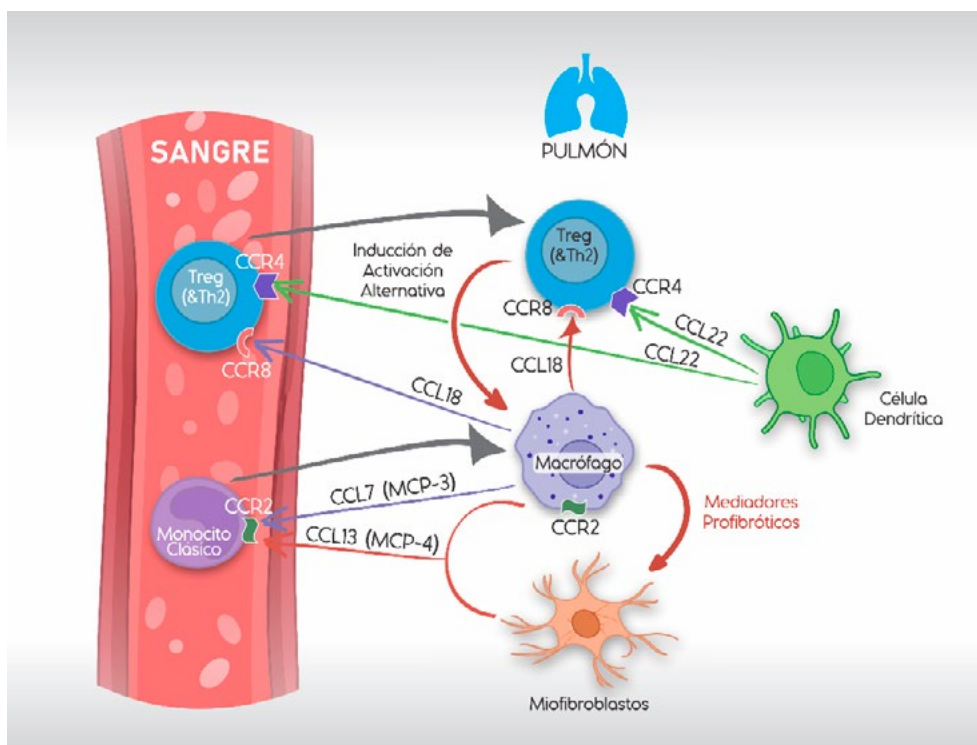
La quimiotaxis y la infiltración de monocitos/macrófagos son procesos mediados por quimiocinas clave como lo es CCL2, CCL3 y CCL7 que están particularmente involucradas en la migración y activación de estos leucocitos, y se encuentran elevados en pacientes con FPI. Aunque el antagonismo de estas quimiocinas se ha postulado como estrategia antifibrótica, los resultados clínicos han sido contradictorios.⁸ Asimismo, las vías CXCL12/SDF1-CXCR4 y CCL21-CCR7 regulan el reclutamiento de fibrocitos circulantes y células progenitoras mesenquimales, subrayando la complejidad de la respuesta inflamatoria y fibrogénica en la FPI.⁴²

Los macrófagos derivados de monocitos son una fuente relevante de factores de crecimiento y citocinas profibróticas, incluyendo TGF- β , un mediador central en la fibrosis, cuya producción está fuertemente asociada con la actividad de los macrófagos M2. Otras moléculas implicadas son IL-8, que incrementa la fibrogenicidad de células progenitoras mesenquimales y estimula su proliferación y activación, y factores de crecimiento como FGF, PDGF α , IGF1 y VEGF, que promueven la angiogénesis y consolidan un microambiente profibrótico.⁸ En este sentido, la vía de señalización de M-CSF/M-CSFR ha emergido como un regulador clave para mantener nichos fibróticos espacialmente restringidos y representa una potencial diana terapéutica en el manejo de los Mo-AMs.⁴³

Por otra parte, el factor de crecimiento HB-EGF, derivado de células mieloides y epiteliales, se ha vinculado con la fibrosis pulmonar y podría influir en la migración de monocitos mediante la inducción de CCL2.³⁸ Estos monocitos y macrófagos participan activamente en la remodelación de la MEC, siendo una fuente importante de MMPs como MMP1, MMP3, MMP8, MMP19 y MMP28. Estas MMPs, junto con sus inhibidores (TIMPs), regulan finamente la degradación de la MEC y modulan la actividad fibrogénica.⁴⁴ Algunas, como MMP8 y MMP28, favorecen la polarización de macrófagos hacia un fenotipo M2, mientras que otras, como MMP19 y MMP14, tienen efectos antifibróticos y contribuyen a la activación de TGF- β y la collagenólisis.⁴⁵ (Figura 2)

Figura 2.

Citoquinas y quimiocinas que intervienen en la activación de monocitos.



Creada con BioRender.com

Para la activación y acumulación de monocitos y concomitantemente de Tregs (células T reguladoras), están implicados factores estimulantes de colonias (M-CSF, G-CSF, GM-CSF) y proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCPs: CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) las cuales se unen al ligando CCR2, el principal receptor quimioatrayente de monocitos. Para Tregs, se destacan los receptores CCR4 y CCR8, para ligandos de quimiocina CCL18 y CCL22. La expresión de CCL22 es dada principalmente por las células dendríticas del pulmón, los macrófagos expresan predominantemente CCL18 y CCL7. CCL13 es expresado por los mismos miofibroblastos y macrófagos.

Finalmente, los monocitos no solo activan miofibroblastos mediante la secreción de mediadores como TGF- β e IL-8, sino que también modulan directamente la función de los fibroblastos, lo que promueve su activación y proliferación. En conjunto, estas complejas interacciones entre monocitos, macrófagos y otros mediadores fibróticos resaltan la importancia de estas células en la fisiopatología de la FPI.⁴⁶

Monocitos como biomarcador en FPI

Evidencia del recuento de monocitos como biomarcador en FPI

La FPI tiene un curso progresivo e impredecible, por lo que los biomarcadores permitirían identificar pacientes con riesgo acelerado de progresión, exacerbaciones agudas y muerte. En ese marco, el recuento absoluto de monocitos en sangre periférica ha emergido como un biomarcador pronóstico atractivo por una serie de razones clínicas y operativas que lo distinguen de otros marcadores moleculares o en investigación.⁴⁷

Accesibilidad y bajo costo: el recuento de monocitos forma parte del hemograma completo, una prueba universalmente disponible en la práctica clínica y de bajo costo, sin necesidad de plataformas moleculares especializadas ni procesamiento adicional.⁴⁸

Reproducibilidad y estandarización: a diferencia de biomarcadores séricos menos estandarizados (KL-6, SP-D, MMPs), el recuento absoluto de monocitos se mide de forma automatizada con parámetros bien definidos, lo que favorece su comparabilidad interlaboratorio.³¹

Estabilidad relativa en el tiempo: a diferencia de otras variables clínicas que pueden fluctuar con el tratamiento o las exacerbaciones, el recuento de monocitos ha demostrado mantenerse relativamente estable a lo largo del tiempo, lo que lo posiciona como un marcador basal útil para estratificación de riesgo.⁵²

Valor predictivo independiente: múltiples estudios han evidenciado que su capacidad pronóstica es independiente de parámetros clásicos como la CVF, la DLCO o el índice GAP, por lo que aporta un valor clínico adicional.^{47,49}

Aplicabilidad transversal: más allá de la FPI, el recuento de monocitos también ha demostrado utilidad pronóstica en otras enfermedades pulmonares fibrosantes y enfermedades sistémicas con componente intersticial, como la esclerosis sistémica, lo que sugiere un rol transversal en la fisiopatología de la fibrosis.⁵⁰

Relación entre monocitos y desenlaces clínicos

Riesgo de mortalidad

Un recuento elevado de monocitos se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Un metaanálisis encontró que los HR ajustados para la mortalidad por recuentos de monocitos ≥ 950 células/ μL fue de 1,93 (IC 95% 1,24–3,01).⁷ Otro análisis agrupado de ensayos clínicos de fase III (ASCEND, CAPACITY, INSPIRE) mostró que los pacientes con un recuento de monocitos de 600 a <950 células/ μL o ≥ 950 células/ μL tuvieron un riesgo significativamente mayor a 1 año de mortalidad, en comparación con aquellos con recuentos <600 células/ μL . Incluso, se incluye una modificación al modelo de GAP clásico que incluye edad, sexo y función pulmonar, y asocia el conteo de monocitos, glóbulos rojos y neutrófilos. Esta modificación proporciona estadísticas nominales más altas para la progresión de la FPI, la mortalidad por todas las causas, la hospitalización por todas las causas y la hospitalización relacionada con problemas respiratorios, lo que demuestra una mejora sobre los modelos previos.⁵⁰ El umbral de ≥ 600 células/ μL ha sido sugerido como un punto de corte robusto y reproducible asociado a un mayor riesgo de mortalidad basado en este trabajo.

En un estudio retrospectivo realizado por Coelho et al., en una cohorte de 96 pacientes seguidos durante al menos seis meses, se observó que aquellos con un recuento basal de monocitos ≥ 950 células/ μL presentaron una supervivencia significativamente menor en comparación con quienes tenían valores inferiores (14,3 vs. 28,9 meses; $p = 0,004$). Aunque el tratamiento antifibrótico indujo una reducción significativa del recuento monocitario a los seis meses, este efecto no se mantuvo en seguimientos más prolongados.⁵¹

En un análisis multicéntrico y multietapa, utilizando datos transcriptómicos de 120 muestras de células mononucleares en sangre periférica, los autores identificaron que un porcentaje elevado de monocitos CD14+ se asociaba con menor supervivencia libre de trasplante. Estos hallazgos fueron validados en dos cohortes independientes (COMET y Yale), donde recuentos elevados de monocitos se correlacionaron con mayor riesgo de progresión y peor pronóstico clínico. Además, en un análisis de registros electrónicos de salud de más de 45.000 pacientes con FPI u otras enfermedades fibróticas, un recuento absoluto de monocitos ≥ 950 células/ μL se asoció de manera consistente con mayor mortalidad, incluso tras ajustar por función pulmonar y el índice GAP.⁵²

Progresión de la enfermedad

Con relación al conteo de monocitos y el riesgo de progresión o exacerbación de la enfermedad, se destaca el estudio retrospectivo de Karampitsakos y et al., donde se evaluó el recuento de monocitos y la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), en pacientes con FPI sin tratamiento previo. Analizando dos cohortes independientes ($n=489$), los autores demostraron que un recuento de monocitos ≥ 600 células/ μL se asoció con una menor función pulmonar basal (CVF y DLCO) y una mayor mortalidad por todas las causas, con HR de 2,05 (IC 95%: 1,19–3,53; $p = 0,01$). Estos

hallazgos fueron validados en una segunda cohorte con resultados comparables. La ADE elevada ($\geq 14,1\%$) también mostró una asociación significativa con peor función pulmonar.⁴⁹ En un estudio retrospectivo, Achaiah et al. evaluaron a pacientes con patrón tomográfico indeterminado para NIU (neumonía intersticial usual), considerado un posible estadio temprano de FPI. De los pacientes con NIU indeterminada evaluados, 53% progresó a FPI en un promedio de 4 años. El análisis mostró que un recuento de monocitos en sangre periférica superior a 900 células/ μL al momento del diagnóstico se asociaba de forma significativa con dicha progresión (HR: 23; IC 95%: 1,6–340; $p = 0,03$), al igual que niveles elevados de neutrófilos.⁵⁷ En un estudio de pacientes FPI, se evaluó el valor pronóstico de parámetros sanguíneos de rutina y biomarcadores bioquímicos relacionados con inflamación, con el objetivo de desarrollar un modelo predictivo robusto. A través de un análisis multivariado en 377 pacientes, se demostró que tanto el recuento absoluto de monocitos como la razón monocito/glóbulo rojo (MGR) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de mortalidad. A partir de estos hallazgos, los autores desarrollaron y validaron un modelo pronóstico denominado índice y estadio CPB (clinical-physiological-biomarker), que integra variables clínicas (edad, sexo), funcionales (CVF y DLCO porcentuales) y biomarcadores inflamatorios, destacando el valor del conteo de monocitos.⁴⁷

Bernardinello et al. analizaron tres cohortes distintas de pacientes con FPI: recién diagnosticados, en estadio terminal y con FPI asociada a cáncer de pulmón; evaluaron el valor pronóstico del recuento absoluto de monocitos y de la relación linfocito/monocito (RLM). En los pacientes recién diagnosticados, un recuento elevado de monocitos mostró una correlación negativa con la CVF al momento del diagnóstico ($r = -0,27$; $p = 0,01$) y se asoció de manera independiente con un mayor riesgo de deterioro funcional (OR: 1,004 IC 95% 1,00–1,01; $p = 0,03$). Asimismo, un RLM $< 4,18$ se asoció con una peor supervivencia global (HR: 6,88; IC 95% 2,55–18,5; $p = 0,027$), con un área bajo la curva de 0,67 para la predicción de desenlace. De forma adicional, el RLM fue significativamente más bajo en pacientes con FPI y cáncer de pulmón, en comparación con aquellos recién diagnosticados o en fase terminal de la enfermedad.⁵³

Riesgo de exacerbación

Con el propósito de evaluar la relación entre los monocitos y el riesgo de exacerbación, se destaca el estudio de cohorte retrospectivo de Kawamura et al. en el que se analizó el impacto del recuento absoluto de monocitos en la aparición de exacerbaciones agudas (EA) en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes, incluidos aquellos con FPI tratados con agentes antifibróticos. En una muestra de 122 pacientes sin antecedentes de EA, se observó que aquellos con mayor recuento de monocitos al inicio del tratamiento presentaron un riesgo significativamente más alto de desarrollar una EA, así como un tiempo más corto hasta su aparición. Esta asociación se mantuvo como un factor independiente incluso tras ajustar por la gravedad de la enfermedad. Con base en estos resultados, los autores propusieron un sistema de puntuación simple que combina el recuento de monocitos (umbral: 380 células/ μL) con el puntaje GAP, como posible herramienta predictiva de exacerbación.⁵⁴

Respuesta terapéutica y perfil de eventos adversos

El conteo de monocitos se ha estudiado para evaluar la tolerabilidad a la terapia antifibrótica. En un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó a 111 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial incluyendo FPI tratados con nintedanib, se identificó que un recuento de monocitos superior a 454 células/ μL se asoció significativamente con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, definido como reducción de dosis, retiro temporal o suspensión definitiva del fármaco, incluso bajo manejo sintomático adecuado. Este hallazgo posiciona al recuento de monocitos como un factor de riesgo comparable al área de superficie corporal en la tolerancia al tratamiento. En cuanto a la eficacia, no se observaron diferencias en la frecuencia de exacerbaciones agudas ni en el deterioro funcional CVF entre pacientes que iniciaron con dosis estándar (300 mg) frente a dosis reducidas (200 mg). Estos resultados sugieren que en pacientes con monocitos ele-

vados o textura baja, podría considerarse una dosis inicial reducida de nintedanib para minimizar eventos adversos sin comprometer su eficacia terapéutica.⁵⁵ (Tabla 3)

Tabla 3.

Estudios relevantes sobre monocitos como biomarcador en la FPI.

Autor y año	País del estudio	Edad, años	Hombre %	CVF % predicho, basal	DLco % predicho, basal	Conteo monocitos	Momento de la medida monocitos	Resultados relevantes
Scott et al. ⁵² 2019	Estados unidos	NA	NA	NA	NA	≥950 células/μL	En los 30 días al diagnóstico	Sobrevida, tiempo libre de trasplante
Teoh et al. ³¹ 2020	Australia	69,9±8,3	71	80,3±22	48,2±16,8	≥950 células/μL	Al inicio del diagnóstico	Sobrevida
Karampitsakos et al. ⁴⁹ 2021	Multinacional	NA	NA	NA	NA	≥950 células/μL (agrupado) ≥600 células/μL (inicio y validación)	Previo a inicio de antifibrótico	Mortalidad por todas las causas, progresión de la enfermedad a 1 año, por deterioro funcional
Kreuter et al. ⁴⁸ 2021	Estados Unidos	NA	NA	NA	NA	600-800 células/μL ≥950 células/μL	Al inicio del diagnóstico	Todas las causas de mortalidad a 1 año
Achaiah et al. ⁵⁷ 2022	Reino Unido	74,8±6,9	79	85,5 (69,9–98,0)	61,9 (50,9–71,0)	>900 células/μL	En los primeros 4 meses de la presentación clínica	Caída de la CVF >10% por año, mortalidad por todas las causas
Zhang et al. ⁴⁷ 2022	China	64,5±9,46	82,69	77,39±20,31	40,36±18,71	>670 células/μL	Después de la admisión al hospital	Sobrevida
Bernardinello et al. ⁵³ 2022	Italia	70 (53–81)	83	80 (50–125)	57 (30–106)	RLM medición continua	Al diagnóstico y en el seguimiento de primer año de terapia antifibrótica	Caída ≥ 5% de la CVF en el seguimiento a 1 año
Tsuneyoshi S et al. ⁵⁵ 2023	Japón	70 (66–75)	72,1	70,4 (57,1–87,4)	56,3 (44,8–73,7)	451 (352–600) células/μL	Al inicio y seguimiento del tratamiento con nintedanib	Mayor efectos secundarios con el tratamiento
Kawamura et al. ⁵⁴ 2020	Japón	68(65,73)	73	74,3	58,6	≥380 células/μL	Al inicio del tratamiento	Riesgo de exacerbación

Abreviaturas: NA: no aplica; CVF: capacidad vital forzada; RLM: relación linfocito monocito; DCLO: capacidad de difusión de monóxido de carbono.

Limitaciones y desafíos en su implementación clínica

Uno de los principales desafíos es la necesidad de una validación más extensa y rigurosa. A pesar de los estudios que muestran una asociación entre el recuento elevado de monocitos y un mayor riesgo de mortalidad y progresión de la enfermedad, se requieren estudios prospectivos, a gran escala, multicéntricos y en entornos del mundo real para confirmar estos hallazgos, evaluar su papel pronóstico a largo plazo y determinar su relación con la respuesta a los tratamientos antifibróticos.⁴⁹ Las asociaciones específicas, como la vinculación con las exacerbaciones agudas o los eventos adversos del tratamiento, también necesitan ser validadas en cohortes más amplias.³

Muchos estudios son de naturaleza retrospectiva, lo que introduce posibles sesgos y factores de confusión.³ La inclusión de poblaciones heterogéneas (con diferentes tipos de enfermedad

pulmonar intersticial, gravedad de la enfermedad o estado del tratamiento) dificulta la comparación directa de los resultados.⁵¹ El uso de tamaños muestrales moderados o un número limitado de eventos (como exacerbaciones agudas) en algunos estudios puede reducir la potencia estadística y limitar la posibilidad de análisis multivariantes completos. Además, existen limitaciones en los datos recopilados en algunos estudios, como la falta de información radiológica, la causa específica de la muerte, los niveles de Pao₂ (presión arterial de oxígeno) o el uso detallado de corticosteroides u otros tratamientos concomitantes que pueden influir en el recuento de monocitos.⁴⁹

Aunque se ha implicado a los monocitos y macrófagos en la patogénesis de la FPI, los mecanismos precisos que subyacen a su asociación con los resultados clínicos aún necesitan ser desentrañados.⁸ Comprender el papel de subpoblaciones específicas de monocitos/macrófagos y sus fenotipos (como macrófagos derivados de monocitos frente a macrófagos residentes, o fenotipos pro-fibróticos específicos) es importante y añade una capa de complejidad más allá del simple recuento total. Para abordar esta pregunta es necesario ampliar en técnicas avanzadas como secuenciación de ARN de células individuales, citometría de alto rendimiento y técnicas de trazado de linaje.⁵⁶

Conclusión

Los estudios más representativos coinciden en que el recuento de monocitos en sangre periférica constituye un biomarcador pronóstico emergente en la FPI. Diversos trabajos multicéntricos y de cohortes amplias han demostrado que valores elevados de monocitos se asocian con mayor mortalidad, mayor declive funcional y riesgo aumentado de exacerbaciones agudas. Su integración dentro de índices clínicos y fisiológicos, como el GAP o el CPB, ha permitido mejorar la estratificación pronóstica, con especial relevancia en pacientes que reciben tratamiento antifibrótico continuo.^{47,50} La facilidad para cuantificar los monocitos mediante hemograma completo, su bajo costo y amplia disponibilidad lo posicionan como un candidato atractivo para complementar los modelos clínicos tradicionales.

No obstante, persisten importantes limitaciones metodológicas que dificultan su implementación rutinaria. La falta de estandarización en los puntos de corte, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y la ausencia de validación prospectiva en contextos diversos limitan la reproducibilidad de los hallazgos. A ello se suma la influencia de factores confusores como comorbilidades, uso de corticosteroides o infecciones intercurrentes que pueden alterar el valor del biomarcador. Además, el vínculo fisiopatológico entre la monocitosis periférica y la progresión fibrótica no se comprende completamente; la evidencia actual sugiere un papel activo de los monocitos y macrófagos intersticiales en la activación de vías profibróticas mediadas por TGF- β , IL-6 y CCL2, especialmente en condiciones de hipoxia crónica.^{8,42}

Desde una perspectiva crítica, el valor del recuento de monocitos debe interpretarse en el contexto de su integración con otros biomarcadores celulares y moleculares, más que como un parámetro independiente. La combinación de parámetros hematológicos (como el índice linfocito/monocito o el MGR) con marcadores séricos de remodelación tisular (MMP-7, KL-6, periostina) podría ofrecer un perfil pronóstico más robusto y reproducible.^{4,47,53} En el futuro, los estudios multicéntricos prospectivos deberán definir umbrales uniformes y validar su capacidad predictiva dentro de estrategias de medicina personalizada.

En síntesis, aunque el recuento de monocitos es un marcador prometedor, su adopción clínica debe basarse en evidencia armonizada y mecanismos biológicos claramente definidos. Su validación definitiva podría traducirse en una mejora sustancial del abordaje individualizado, la predicción de exacerbaciones y la toma de decisiones terapéuticas en la FPI.

Financiamiento: el autor declara que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: el autor declara que no tiene conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: no corresponde.

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

Referencias

1. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2021;22(1):197. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01791-z>
2. Zhu W, Liu C, Tan C, Zhang J. Predictive biomarkers of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Heliyon* 2023;10(1):e23543. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23543>
3. Jee AS, Sahhar J, Youssef P, Bleasel J, Adelstein S, Nguyen M et al. Review: Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis associated interstitial lung disease - frontiers and horizons. *Pharmacol Ther* 2019;202:40-52. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.014>
4. Wang Q, Xie Z, Wan N, Yang L, Jin Z, Jin F et al. Potential biomarkers for diagnosis and disease evaluation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl)* 2023;136(11):1278-90. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002171>
5. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2017;195(3):273-80. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9993-5>
6. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):431-40. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0894CI>
7. Min B, Grant-Orser A, Johansson KA. Peripheral blood monocyte count and outcomes in patients with interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2023;32(169):230072. <https://doi.org/10.1183/16000617.0072-2023>
8. Misharin AV, Morales-Nebreda L, Reyfman PA, Cuda CM, Walter JM, McQuattie-Pimentel AC et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span. *J Exp Med* 2017;214(8):2387-404. <https://doi.org/10.1084/jem.20162152>
9. Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH, Fois AG et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci* 2021;78(5):2031-57. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03665-0>
10. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov* 2021;7(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00426-2>
11. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112(12):1776-84. <https://doi.org/10.1172/JCI20530>
12. Tsoutsou PG, Gourgoulis KI, Petinaki E, Germentis A, Tsoutsou AG, Mpaka M et al. Cytokine levels in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006;100(5):938-45. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.010>
13. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3(5):349-63. <https://doi.org/10.1038/nrm809>
14. Todd NW, Scheraga RG, Galvin JR, Iacono AT, Britt EJ, Luzina IG et al. Lymphocyte aggregates persist and accumulate in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Inflamm Res* 2013;6:63-70. <https://doi.org/10.2147/JIR.S44170>
15. Moua T, Lee AS, Ryu JH. Comparing effectiveness of prognostic tests in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2019;13(10):993-1004. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1661357>
16. White ES, Xia M, Murray S, Dyal R, Flaherty CM, Flaherty KR et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(10):1242-51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0862OC>
17. Xu X, Chen H, Zhu X, Ma Y, Liu Q, Xue Y et al. S100A9 promotes human lung fibroblast cells activation through receptor for advanced glycation end-product-mediated extracellular-regulated kinase 1/2, mitogen-activated protein-kinase and nuclear factor- κ B-dependent pathways. *Clin Exp Immunol* 2013;173(3):523-35. <https://doi.org/10.1111/cei.12118>
18. Papiris SA, Tomos IP, Karakatsani A, Spathis A, Korbila I, Analitis A et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations. *Cytokine* 2018;102:168-72. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2017.08.019>
19. Fathimath Muneesa M, Shaikh SB, Jeena TM, Bhandary YP. Inflammatory mediators in various molecular pathways involved in the development of pulmonary fibrosis. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107608. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107608>
20. Kayıkçı A, Alatas F, Alatas IO, Yıldırım H, Ozen H. The role of biomarkers in the diagnosis and treatment follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2024;41(2):e2024015. <https://doi.org/10.36141/svdl.v41i2.15454>
21. Song JW, Do KH, Jang SJ, Colby TV, Han S, Kim DS. Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;143(5):1422-9. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1134>
22. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Markers* 2016;2016:4759040. <https://doi.org/10.1155/2016/4759040>
23. Kalafatis D, Löfdahl A, Näsman P, Dellgren G, Wheelock AM, Elowsson-Rendin L et al. Distal lung microenvironment triggers release of mediators recognized as potential systemic biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci* 2021;22(24):13421. <https://doi.org/10.3390/ijms222413421>
24. Guiot J, Bondue B, Henket M, Corhay JL, Louis R. Raised serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2016;16(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0243-4>
25. Jenkins RG, Cottin V, Nishioka Y, Noth I, White ES, Ittrich C et al. Effects of nintedanib on circulating biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2024;10(6):00558-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00558-2023>
26. Koga Y, Motegi M, Ono A, Hachisu Y, Utsugi M, Sunaga N et al. Serum galectin-3 as a biomarker of progression of idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib. *Respir Investig* 2025;63(3):394-8. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.12.005>
27. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(6):677-88. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)72232-7](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)72232-7)
28. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity* 2016;44(3):450-62. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>
29. Wang S, Li J, Wu C, Lei Z, Wang T, Huang X et al. Single-cell RNA sequencing reveals monocyte-derived interstitial macrophages with a pro-fibrotic phenotype in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci* 2024;25(21):11669. <https://doi.org/10.3390/ijms252111669>

30. Ghanem M, Justet A, Jaillet M, Vasarmidi E, Boghanim T, Hachem M et al. Identification of FGFR4 as a regulator of myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2024;327(6):L818-30. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00184.2023>
31. Teoh AKY, Jo HE, Chambers DC, Symons K, Walters EH, Goh NS et al. Blood monocyte counts as a potential prognostic marker for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian IPF registry. *Eur Respir J* 2020;55(4):1901855. <https://doi.org/10.1183/13993003.01855-2019>
32. Craig VJ, Zhang L, Hagoood JS, Owen CA. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;53(5):585-600. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0020TR>
33. Pilling D, Gomer RH. The development of serum amyloid P as a possible therapeutic. *Front Immunol* 2018;9:2328. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02328>
34. Perrot CY, Karampitsakos T, Herazo-Maya JD. Monocytes and macrophages: emerging mechanisms and novel therapeutic targets in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2023;325(4):C1046-57. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00302.2023>
35. Fraser E, Denney L, Antanaviciute A, Blirando K, Vuppusetty C, Zheng Y et al. Multi-modal characterization of monocytes in idiopathic pulmonary fibrosis reveals a primed type I interferon immune phenotype. *Front Immunol* 2021;12:623430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.623430>
36. Gibbons MA, MacKinnon AC, Ramachandran P, Dhaliwal K, Duffin R, Phythian-Adams AT et al. Ly6Chi monocytes direct alternatively activated profibrotic macrophage regulation of lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(5):569-81. <https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1719OC>
37. Zielonka TM, Zycinska K, Radzikowska E, Filewska M, Bialas B, Obrowski MH et al. Influence of sera from interstitial lung disease patients on angiogenic activity of mononuclear cells. *Adv Exp Med Biol* 2013;756:139-45. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4549-0_18
38. Hult EM, Gurczynski SJ, O'Dwyer DN, Zemans RL, Rasky A, Wang Y et al. Myeloid- and epithelial-derived heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor promotes pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022;67(6):641-53. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0174OC>
39. Rojas J, Salazar J, Martínez MS, Palmar J, Bautista J, Chávez-Castillo M et al. Macrophage heterogeneity and plasticity: impact of macrophage biomarkers on atherosclerosis. *Scientifica (Cairo)* 2015;2015:851252. <https://doi.org/10.1155/2015/851252>
40. Cao Y, Rudrakshala J, Williams R, Rodriguez S, Sorkhdini P, Yang AX et al. CRTH2 mediates profibrotic macrophage differentiation and promotes lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022;67(2):201-14. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0504OC>
41. Larson-Casey JL, Saleem K, Surolia R, Pandey J, Mack M, Antony VB et al. Myeloid heterogeneity mediates acute exacerbations of pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2023;211(11):1714-24. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300053>
42. Joshi N, Watanabe S, Verma R, Jablonski RP, Chen CI, Cheres P et al. A spatially restricted fibrotic niche in pulmonary fibrosis is sustained by M-CSF/M-CSFR signalling in monocyte-derived alveolar macrophages. *Eur Respir J* 2020;55(1):1900646. <https://doi.org/10.1183/13993003.00646-2019>
43. Akagawa KS. Functional heterogeneity of colony-stimulating factor-induced human monocyte-derived macrophages. *Int J Hematol* 2002;76(1):27-34. <https://doi.org/10.1007/BF02982715>
44. Huang WC, Sala-Newby GB, Susana A, Johnson JL, Newby AC. Classical macrophage activation up-regulates several matrix metalloproteinases through mitogen activated protein kinases and nuclear factor- κ B. *PLoS One* 2012;7(8):e42507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042507>
45. Pardo A, Selman M. Role of matrix metalloproteases in idiopathic pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012;5(Suppl 1):S9. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-S1-S9>
46. Lin C, Rezaee F, Waasdorp M, Shi K, van der Poll T, Borensztajn K et al. Protease activated receptor-1 regulates macrophage-mediated cellular senescence: a risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget* 2015;6(34):35304-14. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6095>
47. Zhang X, Ren Y, Xie B, Ye Q, Ban C, Zhang S et al. Blood monocyte counts as a prognostic biomarker and predictor in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:955125. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.955125>
48. Kreuter M, Lee JS, Tzouvelekis A, Oldham JM, Molyneaux PL, Weycker D et al. Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(1):74-81. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0669OC>
49. Karampitsakos T, Torrisi S, Antoniou K, Manali E, Korbila I, Papaioannou O et al. Increased monocyte count and red cell distribution width as prognostic biomarkers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2021;22(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01725-9>
50. Kreuter M, Lee JS, Tzouvelekis A, Oldham JM, Molyneaux PL, Weycker D et al. Modified blood cell GAP model as a prognostic biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2024;10(4):00666-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00666-2023>
51. Coelho DJAB, Sousa C, Jacob M, Novais-Bastos H, Melo N, Mota PC et al. The role of monocyte count on monitoring patients with idiopathic pulmonary fibrosis under antifibrotic treatment. *Eur Respir J* 2020;56(suppl 64):722. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.722>
52. Scott MKD, Quinn K, Li Q, Carroll R, Warsinske H, Vallania F et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2019;7(6):497-508. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30508-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30508-3)
53. Bernardinello N, Grisostomi G, Cocconcelli E, Castelli G, Petrarulo S, Biondini D et al. The clinical relevance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Respir Med* 2022;191:106686. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106686>
54. Kawamura K, Ichikado K, Anan K, Yasuda Y, Sekido Y, Suga M et al. Monocyte count and the risk for acute exacerbation of fibrosing interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *Chron Respir Dis* 2020;17:1479973120909840. <https://doi.org/10.1177/1479973120909840>
55. Tsuneyoshi S, Zaizen Y, Tominaga M, Matama G, Umemoto S, Ohno S et al. Clinical significance of high monocyte counts for the continuous treatment with nintedanib. *BMC Pulm Med* 2023;23(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02536-y>
56. Perrot CY, Karampitsakos T, Herazo-Maya JD. Monocytes and macrophages: emerging mechanisms and novel therapeutic targets in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2023;325(4):C1046-C1057. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00302.2023>
57. Achaiah A, Rathnapala A, Pereira A, Bothwell H, Dwivedi K, Barker R et al. Monocyte and neutrophil levels are potentially linked to progression to IPF for patients with indeterminate UIP CT pattern. *BMJ Open Respir Res* 2021;8(1):e000899. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-000899>
58. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001>

RECIBIDO:
12 julio 2025APROBADO:
15 septiembre 2025

Reporte del primer caso de tuberculosis pulmonar infantil diagnosticado mediante el Xpert® MTB/RIF Ultra en heces

Report of the First Case of Childhood Pulmonary Tuberculosis Diagnosed by the Xpert® MTB/RIF Ultra in Stool

Grechen García-León¹ , Gladys Abreu-Suárez² , Misleidis Sardiñas-Aragón¹ , M. Rosarys Martínez-Romero¹ , Lilian M. Mederos-Cuervo¹ , Danella Malberty-Cureaux¹ , Raúl Díaz-Rodríguez¹ , Belkis Ramos-Jiménez³ 

¹ Centro Colaborador OPS/OMS. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis, Lepra y Micobacterias, La Habana, Cuba.

² Hospital Pediátrico Centro Habana, Centro de Referencia Nacional de TB Infantil, La Habana, Cuba.

³ Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, Programa de Control de la Tuberculosis, La Habana, Cuba.

Autor correspondal:

Grechen García Leon. E-mail: grechengl@ipk.sld.cu

Resumen

Introducción: La tuberculosis (TB) infantil no constituye un problema de salud en Cuba. Sin embargo, en los últimos años, se observa un ligero incremento en la notificación de casos. El diagnóstico en los niños pequeños es un reto debido a la naturaleza paucibacilar de las muestras y que la recolección de los especímenes es invasiva. La Organización Mundial de la Salud recomienda el Xpert® MTB/RIF Ultra como prueba inicial en heces para el diagnóstico de la enfermedad en este grupo etario.

Objetivo: Presentación del primer caso de TB infantil en heces mediante el ensayo molecular.

Presentación del caso: Paciente femenina de 1 año y medio de edad, asintomática, contacto de padre con TB pulmonar (sensible a fármacos), mantoux hiperérgico y radiopacidad retrocardíaca en la radiografía torácica. Se investigó una muestra de heces por el ensayo molecular en el Laboratorio Nacional de Referencia en Tuberculosis, del Instituto Pedro Kourí, con resultado positivo (trazas) al Complejo *Mycobacterium tuberculosis* y resistencia a rifampicina indeterminada. Se inició tratamiento acortado con buena tolerancia, ganancia de peso y resolución radiológica, que terminó con éxito.

Conclusiones: La detección temprana de TB pulmonar permitió al personal de salud comenzar el tratamiento rápido y específico, evitar complicaciones graves y evitar la diseminación de la enfermedad. Por primera vez en Cuba, se obtuvo un diagnóstico confirmatorio en un niño menor de 2 años. Se ratifica la utilidad de las heces para diagnóstico de TB infantil mediante el ensayo Xpert® MTB/RIF Ultra, sin necesidad de someterlos a procedimientos invasivos.

Palabras claves: tuberculosis infantil; muestra heces; Xpert® MTB/RIF Ultra; tuberculosis pulmonar.

Abstract

Introduction: Childhood tuberculosis (TB) is not a health problem in Cuba. However, in recent years, a slight increase in case notifications has been observed. Diagnosis in

young children is challenging due to the paucibacillary nature of the samples and the invasive nature of specimen collection. The World Health Organization recommends the Xpert® MTB/RIF Ultra stool test as the initial test for the diagnosis of the disease in this age group.

Objective: Presentation of the first case of childhood TB in stool using the molecular assay.

Case presentation: A 1.5-year-old asymptomatic female patient with paternal contact with pulmonary TB (drug-sensitive), hyperergic Mantoux syndrome, and retrocardiac radiopacity on chest X-ray. A stool sample was tested using the molecular assay at the National Reference Laboratory for Tuberculosis, Pedro Kourí Institute, with a positive result (traces) for *Mycobacterium tuberculosis* complex and undetermined resistance to rifampicin. Shortened treatment was initiated with good tolerance, weight gain, and radiological resolution, successfully completing the treatment.

Conclusions: Early detection of pulmonary TB allowed healthcare personnel to initiate rapid and targeted treatment, prevent serious complications, and prevent disease spread. A confirmatory diagnosis was obtained for the first time in Cuba in a child under 2 years of age. The usefulness of stool samples for diagnosing childhood TB using the Xpert® MTB/RIF Ultra assay is confirmed, without the need for invasive procedures.

Keywords: childhood tuberculosis; stool samples; Xpert® MTB/RIF Ultra; pulmonary tuberculosis.

Introducción

La población infantil y de adolescentes jóvenes (de 0-14 años) representa alrededor de 12% de todas las personas con tuberculosis (TB) en el mundo. Cada año enferman 1,3 millones de niños y niñas por TB y cerca de la mitad son menores de 5 años. Los programas nacionales de TB notifican menos de la mitad de estos casos, lo cual significa que existe una gran brecha en la notificación.¹

Una de las razones es la dificultad para la obtención de muestras y su carácter paucibacilar en este grupo etario, la carencia de pruebas en la unidad asistencial que sean de gran sensibilidad, así como la confirmación bacteriológica de la TB en la población infantil de corta edad. En el 2020, la pandemia de COVID-19 afectó de forma negativa a la notificación de la TB en la población infantil. La población infantil de corta edad tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, incluidas las formas graves. En la mayoría de los casos, esta ocurre unos pocos meses después de la exposición y la infección.^{2,3}

En los niños menores es difícil obtener un volumen de muestra de esputo suficiente, lo que hace más complicado el diagnóstico. A menudo es necesario realizar procedimientos invasivos (inducción de la expectoración, aspiración gástrica). En muchos entornos, no se dispone del equipamiento ni de los materiales necesarios para realizar estos procedimientos, o el personal clínico no cuenta con las habilidades necesarias para realizarlos. Por otro lado, los progenitores u otros cuidadores pueden ser reacios a que se realicen estos procedimientos a sus hijos.⁴

La obtención de muestras de heces es un método no invasivo. En niños pequeños que no saben expectorar, el esputo se expulsa al toser y luego es deglutido, pasando luego por el tubo digestivo. Desde el 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda las heces como nuevo tipo de muestra respiratoria, junto con el esputo (obtenido mediante expectoración espontánea o inducida), el aspirado nasofaríngeo o el aspirado gástrico; para la prueba Xpert® MTB/RIF Ultra utilizada como prueba diagnóstica inicial de la TB y para la detección de la resistencia a la rifampicina en menores de 10 años con signos y síntomas de TB pulmonar.^{5,6} En el módulo 5 de las recientes directrices unificadas de la OMS sobre la TB, se proporcionan recomendaciones sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente, incluidas recomendaciones sobre el uso de las muestras de heces;⁷ además de la publicación del manual práctico sobre el procesamiento de estas muestras para el diagnóstico de la TB infantil, para asesorar acerca de su recolección y procesamiento.⁴

Caso clínico

Paciente femenina de 1 año y medio, no VIH, nacida a término de 38,1 semanas de gestación sin problemas maternos o fetales, con un peso de 3.560 g, talla 51 cm, circunferencia cefálica de 34,5 cm. Parto eutócico, apgar 9/9, sin problemas perinatales y caída del cordón a los 6 días. Lactancia materna exclusiva (6 meses) y complementada hasta el año, con una alimentación balanceada y buena ganancia de peso. Al año de edad, pesaba 10,5 kg. Desarrollo psicomotor y del lenguaje acorde con su edad, camina desde los 12 meses. Niega ingresos, aunque ha tenido 2 episodios de rinofaringitis aguda de corta duración, antes del año de edad; no uso de antibióticos. Asintomática en el momento actual, padre exrecluido que se diagnosticó con TB pulmonar en el año 2024. En las acciones de pesquisa a los contactos, se estudia a la niña que resulta examen físico negativo, asintomática respiratoria, con buen progreso pondoestatural y buen estado nutricional. Peso actual de 12 kg con talla de 78 cm y con un examen físico negativo, sin ningún otro riesgo aparte de la corta edad y ser contacto estrecho de un paciente bacilífero. Vacunación completa para su edad, según normas de nuestro país. La prueba de tuberculina resulta hipérgica, 18 mm, con presencia de ulceraciones. Se le realiza Rayos x de tórax antero posterior en el cual se sospecha adenopatía hiliar bilateral y subcarinal.

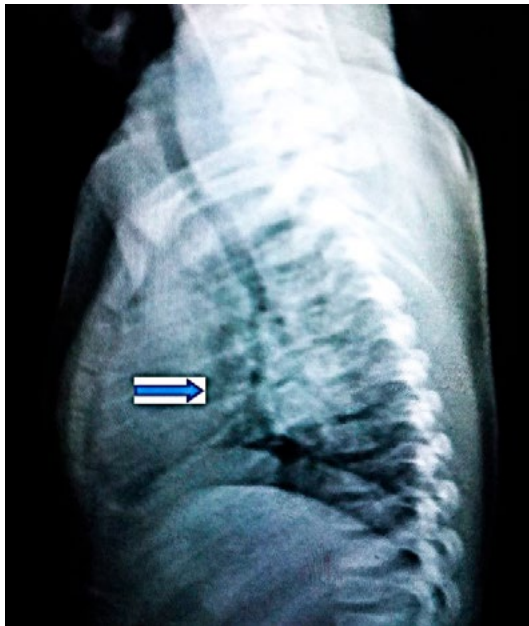


Figura 1.
Imagen de radiopacidad, retrocardíaca.

Figura 2.
Engrosamiento hiliar derecho e infracarinal (compatible adenopatías de complejo primario tuberculoso).



El Centro de Referencia de TB Infantil plantea un diagnóstico de TB pulmonar primaria sub-clínica y, ante la imposibilidad de obtener muestras respiratorias, se decide enviar la muestra de heces, como recomienda la OMS, al Laboratorio Nacional de Referencia en Tuberculosis del Instituto Pedro Kourí, para realizar el ensayo molecular Xpert® MTB/RIF Ultra; utilizando como método previo para el tratamiento de las heces el Sistema Simple de un Paso (SOS, KNCV TB Foundation, Hague, Netherlands).⁸ Se les explica a los padres en qué consiste el estudio, beneficios del mismo y se les pide su consentimiento para realizar la prueba, dando como resultado: MTB Detectado Trazas/ Resistencia a la Rifampicina Indeterminada. Se decide iniciar el tratamiento de primera línea para TB sensible a fármacos, según programa, con las cuatro drogas (isonia-cida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) en la primera fase (60 dosis, según peso de la pa-ciente) y una segunda fase diaria acortada también de 60 dosis, por tratarse de un caso no se-vero.⁷ La medicación es bien tolerada, con buena ganancia de peso y resolución radiológica, por lo que termina con éxito el tratamiento. Se mantiene en seguimiento por consulta durante dos años, de acuerdo al protocolo vigente. Por la naturaleza paucibacilar de la TB en estas formas primarias y la rápida resolución radiológica, no se realiza toma de muestra para examen direc-to y cultivo del contenido gástrico en ayunas por ser un proceder invasivo, no aceptado por los padres. En estos momentos el padre también tiene alta epidemiológica con cultivos negativos.

Discusión

El Xpert® MTB/RIF Ultra utiliza las mismas categorías semicuantitativas del Xpert® MTB/RIF y agrega la categoría trazas, que corresponde a la menor carga genética bacilar detectable por la prueba. Para mejorar la sensibilidad del ensayo, CEPHEID incluyó los elementos de in-serción multicopia que se encuentran de forma repetitiva en el genoma del Complejo Myco-bacterium tuberculosis (CMTB). Resultados como trazas en personas viviendo con VIH, en niños y en muestras extrapulmonares tienen un valor diagnóstico microbiológico. Una investi-gación multicéntrica realizada por Olbrich et al., que abarcó 975 menores de 15 años, descri-be que una cuarta parte de los niños estudiados presentó TB confirmada microbiológicamen-te solo con Ultra trazas (40%), siendo el hallazgo semicuantitativo más común. Por lo tanto, no se les realizó ninguna prueba de sensibilidad a medicamentos.⁹ En una revisión sistemática y un metanálisis, se evaluó el uso de aspirados gástricos (AG) y muestras de heces (ME) para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a la rifampicina frente a cultivo sólido o líquido. Este incluyó 6 estudios (653 participantes para AG) y 6 estudios (1.278 participantes para ME), rea-lizados en 9 países (incluidos 4 con alta carga de TB y 5 con alta cargas de TB/VIH), la sensibi-lidad de Xpert® MTB/RIF Ultra para la detección del CMTB fue del 64% (IC del 95%: 48-77%) en muestras de AG y del 53% (IC del 95%: 35-70%) en ME. La especificidad fue del 95% en AG (IC del 95%: 84 a 99%) y 98% en ME (IC: 93-99%). De los 9 estudios, 8 (89%) resultaron posi-tivos con trazas, oscilando entre 0% y 66% (mediana 52%) en AG y entre 0% y 84% (media-na 52%) en ME.⁷

Es importante destacar que se utilizó este método por primera vez en Cuba, obteniendo un diagnóstico confirmatorio en heces en un menor de 2 años. El resultado demuestra que Xpert® MTB/RIF Ultra en heces proporciona una forma más fácil y eficaz de confirmar TB en la pobla-ción infantil, cuando es difícil obtener muestras respiratorias.

Conclusiones

La detección precoz de TB pulmonar en heces permitió al personal de salud empezar el trata-miento específico y evitar la diseminación de la enfermedad. La utilización del Xpert® MTB/RIF Ultra en muestra de heces constituye una alternativa no invasiva, rápida y segura para el diag-nóstico de TB pulmonar infantil.

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.

Declaración de cumplimiento ético: Confidencialidad de los datos: en este artículo no aparecen datos de pacientes. Consentimiento informado: la madre del/la paciente proporcionó su consentimiento informado por escrito para la publicación de este caso clínico y de las imágenes asociadas.

Contribuciones de los autores: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción (borrador original): GCGL, GAS. Metodología: GCGL, GAS, MSA, LMMC, MR-MR, DMC, RDR, BRJ. Redacción (revisión y edición): GCGL, GAS, MSA, LMMC, MRMR, DMC.

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

Referencias

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva:World Health Organization; 2024.Licence:CCBY-NC-SA 3.0 IGO [Internet] [consultado 1 ago 2025] Disponible en: <http://www.who.int/publications-detail/global-tuberculosis-report-2024>
2. Marais B. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):392-402.
3. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR. Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet* 2020;395(10228):973-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30166-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30166-5)
4. Organización Panamericana de la Salud. Manual práctico sobre el procesamiento de muestras de heces para el diagnóstico de la TB infantil. Washington, DC: OPS; 2022. [Internet]. [Consultado 5 jun 2025] Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326152>
5. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, 2020. Washington, D.C., 2022. [Internet]. [Consultado 5 jun 2025] Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325391>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, actualización del 2021. Ginebra, 2021. [Internet]. [Consultado 5 jun 2025] Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55927>
7. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington D.C., 2022. [Internet]. [Consultado 5 jun 2025] Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326541>
8. KNCV Tuberculosis Foundation. SOS Stoolbox: simple one step (SOS) stool processing method and Xpert MTB/RIF (Ultra) testing for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex and rifampicin resistance. Standard operating procedure (SOP). La Haya, 2022. [Internet]. [Consultado 5 ago 2025] Disponible en: <https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Stoolbox>
9. Olbrich L, Franckling-Smith Z, Larsson L, Sabi I, Ntinginya NE, Khosa C et al. Sequential and parallel testing for microbiological confirmation of tuberculosis disease in children in five low-income and middle-income countries: a secondary analysis of the RaPaed-TB study. *Lancet Infect Dis* 2025;25:188-97. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00494-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00494-8)

RECIBIDO:
03 junio 2025
APROBADO:
12 octubre 2025

Enfermedades no tan huérfanas: fibroelastosis pleuropulmonar, un desafío diagnóstico

A Not-So-Stray Disease: Pleuroparenchymal Fibroelastosis, a Challenging Diagnosis

Agustina Torres-Vergueiras¹ , Martha I. Rodríguez² , Santiago Wainer¹ ,
Luciana Romero² , Verónica Torres-Esteche^{1,2} 

¹ UdelaR, Facultad de Medicina, Hospital Maciel, Unidad Académica Clínica Médica 3, Montevideo, Uruguay

² Centro Medica Uruguaya (MUCAM), Departamento de Neumología, Montevideo, Uruguay

Autor correspondal:

Verónica Torres Esteche. E-mail: torres.esteche@gmail.com

Resumen

La fibroelastosis pleuropulmonar (FEPP) es una enfermedad poco frecuente dentro del espectro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPI). Se clasifica como una neumonía intersticial idiopática rara, según la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS). Histológicamente, se caracteriza por fibrosis de la pleura visceral asociada a cambios fibroelásticos en el parénquima pulmonar subpleural, con predominio en lóbulos superiores. Su incidencia real es desconocida, probablemente debido al subdiagnóstico y a la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados. En este trabajo se reportan dos casos de FEPP en fase avanzada diagnosticados en un centro de Montevideo, Uruguay. Esta entidad representa un desafío diagnóstico y su reconocimiento oportuno es fundamental ya que podría ser más prevalente de lo que se percibe. Debe sospecharse ante pacientes con engrosamiento pleural asociado a compromiso intersticial de lóbulos superiores, lo cual justifica su pronta derivación a centros especializados. Dado su comportamiento progresivo, impacto negativo en la calidad de vida y elevada mortalidad, el tratamiento de la FEPP continúa siendo el principal desafío de esta entidad.

Palabras clave: fibrosis pulmonar; fibroelastosis; enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

Abstract

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) is a rare disease within the spectrum of diffuse interstitial lung diseases, classified as a rare idiopathic interstitial pneumonia by the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Histologically, it is characterized by fibrosis of the visceral pleura associated with fibroelastic changes in the subpleural lung parenchyma, predominantly in the upper lobes. Its real incidence is unknown, due to underdiagnosis and the lack of standardized diagnostic criteria. This article reports two clinical cases diagnosed with advanced PPFE in a medical center in Montevideo, Uruguay. This condition presents a diagnostic challenge, and its early recognition is crucial as it might be more prevalent than perceived. PPFE should be suspected in patients with pleural thickening associated with upper lobes interstitial involvement, which justifies prompt referral to specialized centers. Given its progressive

behavior, negative impact on quality of life, and high mortality, PPFE treatment remains the main challenge for this entity.

Keywords: pulmonary fibrosis; fibroelastosis; interstitial lung diseases.

Introducción

La fibroelastosis pleuropulmonar (FEPP) es una entidad infrecuente, del grupo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPI). Se clasifica dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) raras, según la American Thoracic Society y European Respiratory Society.^{1,2}

Su histología combina fibrosis de pleura visceral y cambios fibroelásticos en el parénquima pulmonar subpleural, con predilección por los lóbulos superiores.

La incidencia de FEPP es incierta, atribuible al subdiagnóstico y la falta de criterios diagnósticos uniformes.^{3,4}

Estudios reportan una prevalencia del 7,7% de FEPP dentro de las NII en un período de 10 años.⁵ Clínicamente, su evolución puede ser similar a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).⁶

Se han postulado factores desencadenantes como infecciones respiratorias previas,⁷⁻¹² mientras que no se ha encontrado asociación significativa con tabaquismo o estados de inmunosupresión específicos.¹³

Casos clínicos

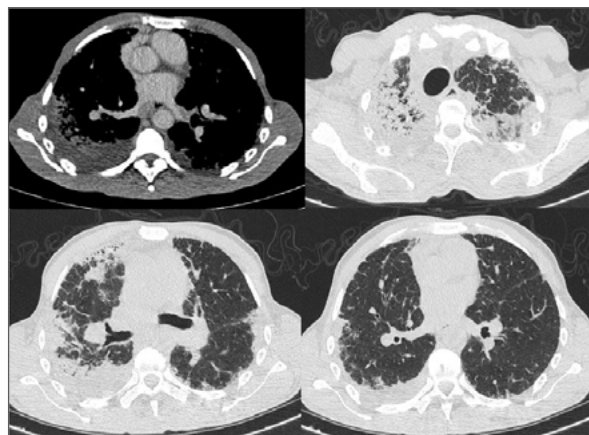
Caso 1

Hombre de 63 años, cocinero con exposición a biomasa, ex tabaquista, sin antecedentes de tuberculosis, ni enfermedades autoinmunes, ni exposición a fármacos neumotóxicos. Relataba disnea progresiva de 1 año de evolución y descenso de peso.

Ingresa por neumonía. Tomografía (TC) de tórax (Figura 1) mostró disminución volumétrica de lóbulo superior derecho, con engrosamiento intersticial, consolidaciones y bronquiectasias por tracción en ambos lóbulos superiores, compromiso intersticial en lóbulos inferiores, derrame pleural derecho. Lavado bronquiolo-alveolar: *Pseudomonas Aeruginosa*; se descartó tuberculosis y hongos. Resuelto el cuadro infeccioso, mantuvo disnea y crepitantes tipo velcro.

Figura 1.

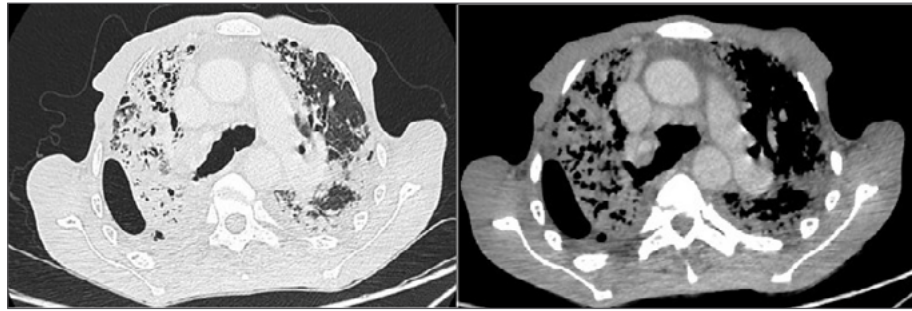
Caso 1. TC inicial. Disminución volumétrica de lóbulos superiores a predominio derecho. Engrosamiento del intersticio bilateral de tipo reticular, a predominio subpleural, asociado a consolidaciones y bronquiectasias por tracción en lóbulos superiores. Derrame pleural derecho.



TC de control (Figura 2): neumotórax y progresión del compromiso intersticial. Espiometría: patrón restrictivo severo, capacidad vital forzada (CVF): 35%.

Figura 2

Caso 1. TC en evolución. Progresión de los cambios fibróticos, neumotórax derecho de moderada entidad, con engrosamiento pleural.



Biopsia transbronquial mostró mucosa con epitelio cilíndrico respiratorio, tejido conectivo fibroso hialinizado, infiltrado linfomonocitario. Sin granulomas ni microorganismos. (Figuras 3 y 4)

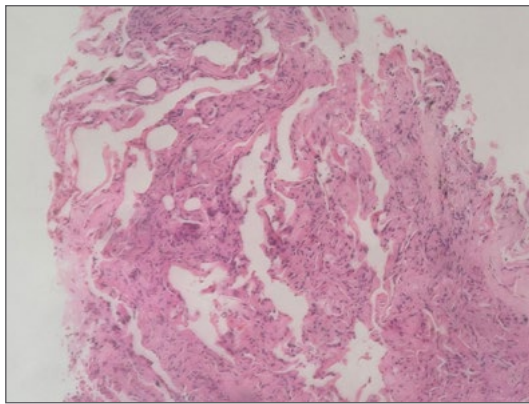


Figura 3.

Caso 1 Anatomía patológica. Biopsia transbronquial: tejido conectivo fibroso, hialinizado.

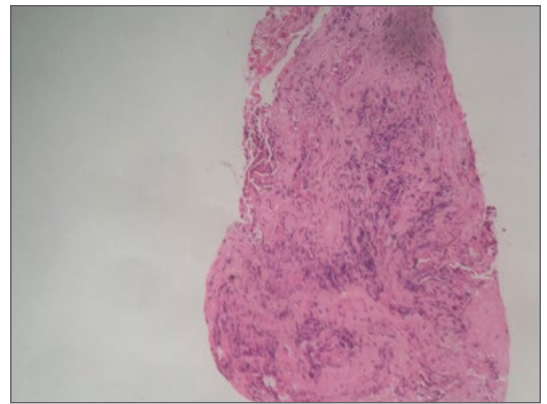


Figura 4.

Caso 1 Anatomía patológica. Biopsia transbronquial: importante infiltrado linfomonocitario.

Anticuerpos antinucleares y anti nucleocitoplasmáticos negativos; proteinograma electroforético e inmunoglobulinas normales. Fibroesofagogastroscoopia normal. Se descartaron neoplasias.

En el ateneo de EPI, se planteó diagnóstico de FEPP. La evolución fue desfavorable y no fue candidato a trasplante pulmonar.

Caso 2

Mujer de 39 años con exposición a humo de biomasa durante 3 años, sin antecedentes de tabaquismo, neuromtóxicos, tuberculosis, ni enfermedades autoinmunes. Presentó dolor torácico, disnea y pérdida de peso de 4 años de evolución. Fue inicialmente diagnosticada con secuelas de tuberculosis. (Figura 5) Una nueva TC evidenció opacidades fibro-retráctiles pleuropulmonares, disminución volumétrica de lóbulos superiores, distorsión arquitectural con progresión hacia lóbulos inferiores y marcada depresión en horquilla supraesternal. (Figura 6) Patrón restrictivo muy severo (CVF 23%), difusión de monóxido de carbono (DLCO), descenso severo 25%. Biopsia pleural, pericárdica y pulmonar mostraron: neumonitis intersticial-septal con predominio de fibrosis, sin patrón de neumonía intersticial usual, ni granulomas ni microorganismos; además pleuritis y pericarditis crónicas inespecíficas.

Figura 5

Caso 2. TC de tórax inicial. Engrosamientos pleurales apicales, disminución volumétrica de lóbulos superiores, consolidaciones pulmonares fibro-retráctiles, con distorsión de arquitectura pulmonar y extensión a lóbulos inferiores. Marcada depresión en la horquilla supraesternal.

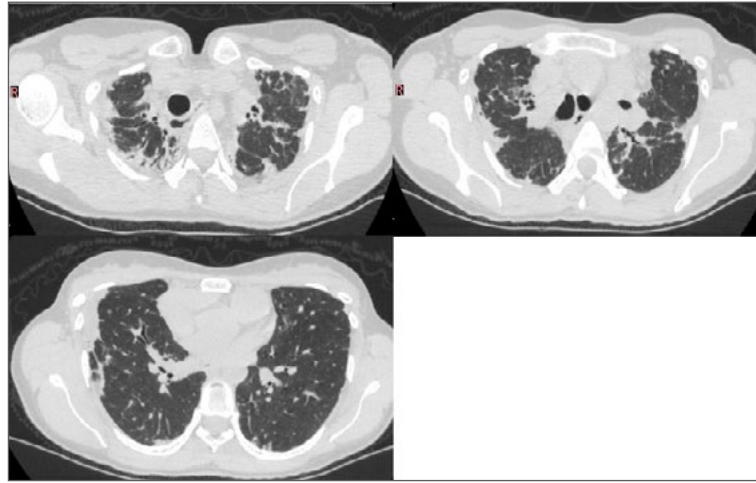
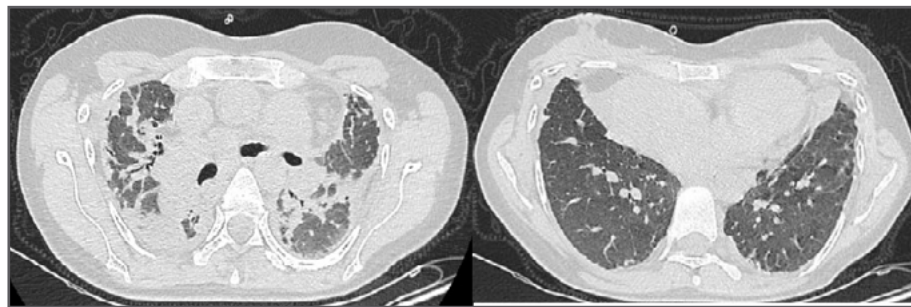


Figura 6.

Caso 2. TC de Tórax en evolución. Progresión del compromiso fibro-retráctil del parénquima pulmonar, a predominio de lóbulos superiores.



En ateneo multidisciplinario, se planteó FEPP. Se descartó patología autoinmune. No fue candidata a trasplante pulmonar, debido a la alta morbilidad relacionada con adherencias pleurales. Falleció a los 2 años del diagnóstico.

Discusión

La FEPP puede ser idiopática, como en los casos presentados, o secundaria; pudiendo asociarse a trasplante, radioterapia, quimioterapia, enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), neumonitis por hipersensibilidad fibrótica y a otras EPI, incluyendo FPI.¹⁴

Entre las EAS más relacionadas, se encuentran la esclerosis sistémica, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren y enfermedad inflamatoria intestinal.^{8,15,16}

Bonifazi et al. encontraron FEPP en 18% de pacientes con esclerosis sistémica (n=359), con peor supervivencia independientemente de la gravedad de la enfermedad.¹⁷ Kang et al. reportaron un 6,5% de FEPP en 477 pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad pulmonar intersticial difusa.¹⁸

La FEPP puede ocurrir en formas familiares de neumonitis intersticiales idiopáticas, principalmente en mujeres jóvenes. La paciente joven del caso 2 no tenía antecedentes familiares. La mayoría de los casos de FEPP se da en pacientes no fumadores.¹⁹

La fisiopatología es incierta, pero el espectro clínico y comportamiento de la enfermedad sugieren que es resultado de la combinación de predisposición genética, desregulación del sistema inmune y exposición ambiental.

Clínicamente, la FEPP se manifiesta con tos, disnea y pérdida de peso progresiva con bajo peso marcado en etapas avanzadas, como en los casos presentados. La edad de inicio es variable.

El neumotórax ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes (caso 1) y el dolor pleurítico puede estar presente aún sin neumotórax (caso 2).¹

Del examen físico, se destaca la depresión del hueso supraesternal, como se observaba en ambos casos.

En estadios avanzados puede aparecer platitórax o “tórax plano”, caracterizado por reducción del diámetro anteroposterior torácico y respecto al transversal, secundario a la disminución volumétrica de lóbulos superiores, lo que contribuye al patrón restrictivo observado.^{6,20,21} El caso 2 presentaba platitórax.

El diagnóstico se plantea ante hallazgos imagenológicos característicos, como en los casos analizados.³ Se describen los hallazgos imagenológicos más frecuentes en la Tabla 1. En un subgrupo de pacientes se ha demostrado extensión a los lóbulos inferiores con patrón de afectación de neumonitis intersticial usual.²² Una serie de pacientes (n= 21) informó una afectación de los lóbulos superiores e inferiores en un tercio de los casos.^{21,23}

Tabla 1.

Hallazgos imagenológicos en FEPP. Adaptada de Chua F, et al (2019).³

Engrosamiento pleural y fibrosis subpleural en lóbulos superiores	Pérdida de volumen pulmonar en lóbulos superiores
Hilos retraídos con distorsión de la arquitectura pulmonar	Relación reducida entre el diámetro torácico anteroposterior y el transversal
Demarcación clara entre pulmón anormal y normal	Focos de consolidación, quistes, engrosamiento intersticial interlobulillar, neumotórax

Los principales diagnósticos diferenciales de FEPP se plantean con patologías que predominan en lóbulos superiores: neumonitis por hipersensibilidad (HP), sarcoidosis, NII con extensión a las zonas superiores (incluyendo NIU), infección micobacteriana no tuberculosa, remodelación posterior a lesión pulmonar, neumoconiosis y malignidad.³ En los casos analizados, se descartaron estas entidades, por lo cual se plantearon como FEPP idiopáticas.

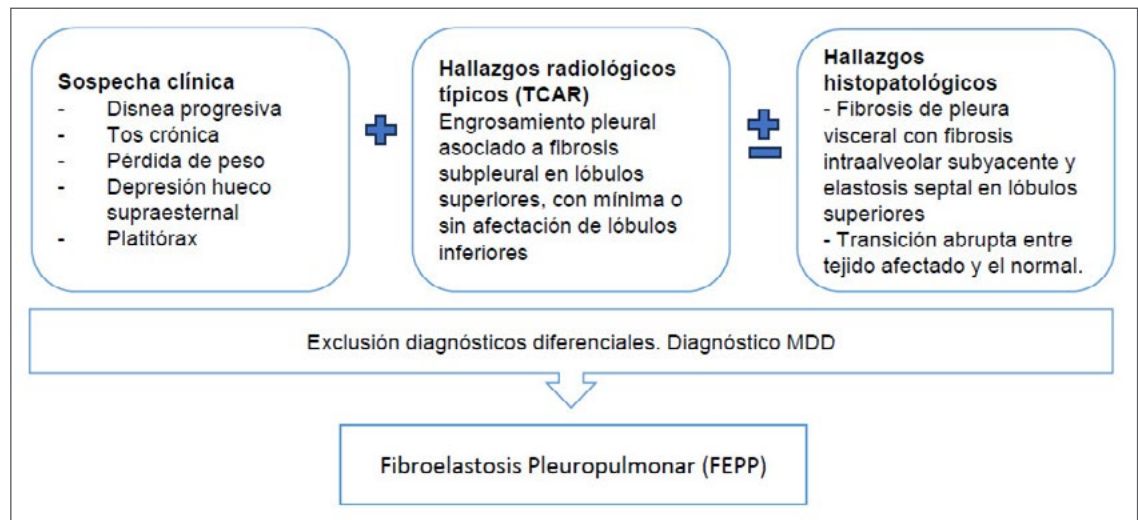
La biopsia quirúrgica presenta significativo riesgo de complicaciones como neumotórax o fístula broncopleural.²⁴ En algunas series, la FEPP se diagnostica frecuentemente por discusión multidisciplinaria (MDD) sin necesidad de biopsia. En el trabajo de Nasser et al., el diagnóstico de FEPP se confirmó en MDD, obviando la necesidad de biopsia en 16 de 21 casos.²⁵

Histológicamente, se caracteriza por engrosamiento fibroso de la pleura visceral, fibrosis intraalveolar homogénea con elastosis septal, transición abrupta entre tejido afectado y normal, e infiltración linfocitaria.^{1,26,27}

En ambos casos presentados, existió un retraso diagnóstico, realizándose diferentes planteos al inicio de la enfermedad, lo cual coincide con la literatura. Esto puede deberse a que es una enfermedad rara, con larga fase subclínica y cuyo diagnóstico obliga a descartar otras entidades. Si bien no existen criterios diagnósticos estandarizados, se plantean criterios clínicos, imagenológicos e histopatológicos. (Figura 7)

Figura 7.

Criterios diagnósticos de FEPP. Adaptada de Chua F, et al. (2019) ³



En cuanto al tratamiento y manejo, se destaca que no existe ningún tratamiento validado para la FEPP. La prednisolona en dosis bajas podría tener efectos inmunomoduladores útiles. El uso de dosis más altas de corticosteroides o de inmunosupresores como azatioprina o metotrexato generalmente se evita por el mayor riesgo de infecciones.^{5,25}

La experiencia con antifibróticos es escasa en FEPP y no hay evidencia sólida para esta enfermedad; sin embargo, los mismos retardan la progresión de la enfermedad en pacientes con EPI fibrótica de otras entidades, como la FPI, la EPI asociada a esclerosis sistémica, la EPI con fenotipo de fibrosis progresiva y la EPI progresiva idiopática no clasificable.²⁸⁻³¹ La Pirfenidona fue utilizada en casos aislados, con resultados variables.^{5,32} Nasser et al. analizaron la respuesta a Nintedanib en 5 pacientes con FEPP y concluyeron que el tratamiento podría ser beneficioso.²⁵

Por otro lado, es fundamental implementar medidas generales que mejoren la calidad de vida y el pronóstico, tales como: vacunación antineumocócica y contra influenza, rehabilitación pulmonar, oxigenoterapia en caso de hipoxemia y manejo adecuado de comorbilidades. La rehabilitación respiratoria no optimiza la capacidad funcional, sino que mejora la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio y la disnea.

El trasplante pulmonar es la única opción potencialmente curativa y se han descrito casos exitosos, pero pueden existir limitaciones técnicas importantes por el engrosamiento pleural extenso y presenta alta morbilidad asociada.³³⁻³⁶

Las principales causas de muerte son la progresión de la enfermedad e infecciones.³⁷ Algunos pacientes siguen un curso progresivo con insuficiencia respiratoria irreversible y muerte temprana.³ Sin embargo, la progresión de FEPP es variable: algunos pacientes muestran una progresión rápida, pero otros tienen progresión lenta de 10 a 20 años.^{21,23}

La supervivencia media de nuestros pacientes fue de 8 años. Algunos factores pueden contribuir a una peor evolución, como patrón NIU asociado o formas familiares.^{13,14}

Conclusiones

La fibroelastosis pleuropulmonar es una entidad subdiagnosticada que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de fibrosis pulmonar apical bilateral.³⁸ Su reconocimiento temprano es fundamental para la derivación a centros especializados. El curso clínico es progresivo y afecta negativamente la calidad de vida, con alta mortalidad y opciones terapéuticas limitadas. Creemos que este trabajo aporta al conocimiento de esta entidad y sería de interés contar con registros nacionales y estudios multicéntricos que permitan profundizar en su manejo.

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

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacio-

nados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: ATV: revisión y edición, curaduría de datos, escritura. MIR: análisis formal, redacción, supervisión. SW: revisión y edición, curaduría de datos, escritura. LR: revisión, investigación. VTE: administración del proyecto, análisis formal, redacción, supervisión.

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

Referencias

1. Bonifazi M, Montero MA, Renzoni EA. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis. *Curr Pulmonol Reports* 2017;6(1):9–15. <https://doi.org/10.1007/s13665-017-0160-5>
2. Giménez A, Mazzini S, Franquet T. El informe radiológico en patología intersticial pulmonar. *Radiología* 2022;64:142–9. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2022.01.007>
3. Chua F, Desai SR, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis a review of clinical, radiological, and pathological characteristics. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(11):1351–9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-181CME>
4. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004;126(6):2007–2013. <https://doi.org/10.1378/chest.126.6.2007>
5. Shioya M, Otsuka M, Yamada G, Umeda Y, Ikeda K, Nishikiori H et al. Poorer prognosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis compared with idiopathic pulmonary fibrosis in advanced stage. *Can Respir J* 2018;2018:6043053. <https://doi.org/10.1155/2018/6043053>
6. Ishii H, Kinoshita Y, Kushima H, Nagata N, Watanabe K. The similarities and differences between pleuroparenchymal fibroelastosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis* 2019;16:1–9. <https://doi.org/10.1177/1479973119867945>
7. Beynat-Mouterde C, Beltramo G, Lezmi G, Pernet D, Camus C, Fanton A et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Respir J* 2014;44:523–527. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214713>
8. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Johkoh T, Sumikawa H, Nishimoto K et al. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One* 2017;12:e0180283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180283>
9. Jacob J, Odink A, Brun AL, Macaluso C, de Lauretis A, Kokosi M et al. Functional associations of pleuroparenchymal fibroelastosis and emphysema with hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2018;138:95–101. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.031>
10. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013;9:299–237. <https://doi.org/10.2174/1573398X0904140129125307>
11. Xu L, Rassaei N, Caruso C. Pleuroparenchymal fibroelastosis with long history of asbestos and silicon exposure. *Int J Surg Pathol* 2018;26:190–193. <https://doi.org/10.1177/1066896917739399>
12. Piciocchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011;12:111–115. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-111>
13. Von der Thüsen JH. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013;9:238–247. <https://doi.org/10.2174/1573398X113096660025>
14. Ricoy J, Suárez-Antelo J, Antúnez J, Martínez de Alegría A, Ferreira L, Toubes ME et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Clinical, radiological and histopathological features. *Respir Med* 2022;191:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106437>
15. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, Von Der Thüsen J, Rassl D, Parfrey H et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: A spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40(2):377–85. <https://doi.org/10.1183/09031936.00165111>
16. Morán Álvarez P, Bachiller-Corral J, Gorospe Sarasúa L, de la Puente Bujidos C. Fibroelastosis pleuroparenquimatosa: un nuevo tipo de neumonía intersticial asociada a conectivopatías. *Reumatol Clínica* 2020;16(6):513–4. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.003>
17. Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, Jacob J, Egashira R, Moser J et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. *Eur Respir J* 2020;56:1902135. <https://doi.org/10.1183/13993003.02135-2019>
18. Kang J, Seo WJ, Lee EY, Chang SH, Choe J, Hong S et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Res* 2022;23(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02064-z>
19. Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP. *Respirology* 2016;21(4):600–14. <https://doi.org/10.1111/resp.12693>
20. Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, Tsuruta M, Wakamatsu K, Hirota T et al. The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev* 2014;23(132):263–6. <https://doi.org/10.1183/09059180.00006713>
21. Ishii H, Watanabe K, Kushimaa H, Babab T, Watanabec S, Yamadad Y. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. *Resp Med* 2018;141:190–197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.022>
22. Rosenbaum JN, Butt YM, Johnson KA, Meyer K, Batra K, Kanne JP et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a pattern of chronic lung injury. *Hum Pathol* 2015;46(1):137–46. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.10.007>
23. Yoshida Y, Nagata N, Tsuruta N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Yoshimi M et al. Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig* 2016;54(3):162–9. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.11.002>
24. Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008;21:784–787. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.56>
25. Nasser M, Si-Mohamed S, Turquier S, Traclet J, Ahmad K, Philit F et al. Nintedanib in idiopathic and secondary pleuroparenchymal fibroelastosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02043-5>
26. Kinoshita Y, Ishii H, Nabeshima K, Watanabe K. The pathogenesis and pathology of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histol Histopathol* 2021;36(3):291–303. <https://doi.org/10.14670/HH-18-289>
27. Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, Kaida Y, Kuroishi S. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: consideration of a clinicopathological entity in a series of Japanese patients. *BMC Pulmonary Medicine* 2012;12:72. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-72>
28. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>

29. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Eng J Med* 2019;380:2518–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>
30. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Eng J Med* 2019;381:1718–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
31. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147–57. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
32. Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M, Fukuda Y, Morizumi S, Toyoda Y et al. A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing a sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone. *Intern Med* 2016;55:497–501. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5047>
33. Chen F, Matsubara K, Miyagawa-Hayashino A, Tada K, Handa T, Yamada T et al. Lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis after chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2014;98:e115–e117. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.07.045>
34. Righi I, Morlacchi L, Rossetti V, Mendogni P, Palleschi A, Tosi D et al. Lung transplantation as successful treatment of end-stage idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a case report. *Transplant Proc* 2019;51:235–238. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.04.071>
35. Hata A, Nakajima T, Yoshida S, Kinoshita T, Terada J, Tatsumi K et al. Living donor lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1970–1972. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.056>
36. Ali MS, Ramalingam VS, Haasler G, Presberg K. Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) treated with lung transplantation and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2019;12(4). <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229402>
37. Cottin V, Si-Mohamed S, Diesler R, Bonniaud P, Valenzuela C. Pleuroparenchymal fibroelastosis. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28(5):432–40. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000907>
38. Portillo K, Guasch Arriaga I, Ruiz-Manzano J. Fibroelastosis pleuropulmonar: ¿es también una entidad idiopática? *Arch Bronconeumol* 2015;51(10):509–14. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.05.002>

RECIBIDO:
16 julio 2025
APROBADO:
15 octubre 2025

Enfermedad de Goodpasture, un diagnóstico alternativo

Goodpasture's Disease, an Alternative Diagnosis

Guillermo Besteiro 

Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas José de San Martín, División Neumonología,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Sanatorio Anchorena Recoleta, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondal:

Besteiro Guillermo. E-mail: dr.guillermobesteiro@gmail.com

Resumen

Introducción: La enfermedad de Goodpasture es una patología con base autoinmune, mediada por anticuerpos anti membrana basal glomerular (MBG). La afectación es principalmente renal y/o pulmonar. Es poco frecuente y puede ser grave e incluso mortal si no se arriba al diagnóstico temprano.

Presentación del caso: Paciente con síndrome febril asociado a tos seca y astenia, recibió antibioticoterapia ambulatoria sin mejoría. Se estudió con múltiples tomografías de tórax que evidenciaron imágenes nodulares migratorias y perfil reumatológico negativo. Lavado bronquioalveolar sin desarrollo de gérmenes, punción percutánea y biopsia por videotoracoscopia con patrón inflamatorio de la muestra, sin atipia. Evolucionó con hemoptisis. Se solicitaron anticuerpos anti membrana basal glomerular que resultaron positivos, por lo que se interpretó el cuadro como enfermedad de Goodpasture.

Discusión: La enfermedad de Goodpasture es una entidad poco frecuente. Los anticuerpos anti MBG pueden afectar tanto a los riñones, causando glomerulonefritis rápidamente progresiva, como a los pulmones dando hemorragia alveolar, principalmente. Entre el 60 y el 80% de los pacientes tienen manifestaciones clínicamente evidentes de enfermedad pulmonar/renal y menos del 10% tienen enfermedad limitada a los pulmones.

Conclusión: La enfermedad de Goodpasture con afectación únicamente pulmonar es una entidad infrecuente, puede simular otras patologías y volverse un desafío. Al ser poco prevalente, el tiempo hasta el diagnóstico es mayor y, por lo tanto, conlleva a un retraso en el tratamiento dirigido de la patología.

Palabras clave: enfermedad de Goodpasture; nódulos migratorios; anticuerpos anti membrana basal glomerular.

Abstract

Introduction: Goodpasture's disease is an autoimmune disease mediated by anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies. It primarily affects the kidneys and/or lungs. It is rare and can be severe and even fatal if not diagnosed early.

Case presentation: A patient with febrile syndrome associated with a dry cough and asthenia received outpatient antibiotic therapy without improvement. Multiple chest CT scans revealed migratory nodular images and a negative rheumatologic profile. Bronchoalveolar lavage revealed no germ development, and percutaneous puncture and video-assisted thoracoscopic biopsy revealed an inflammatory pattern in the sample, without atypia. The patient developed hemoptysis. Anti-glomerular basement mem-

brane antibodies were requested, which were positive, interpreting the condition as Goodpasture's disease.

Discussion: Goodpasture's disease is a rare entity. Anti-GBM antibodies can affect both the kidneys, causing rapidly progressive glomerulonephritis, and the lungs, primarily causing alveolar hemorrhage. Between 60% and 80% of patients have clinically evident manifestations of lung/kidney disease, and less than 10% have disease limited to the lungs.

Conclusion: Goodpasture's disease, which affects only the lungs, is a rare entity and can mimic other pathologies and become a challenge. Because it is relatively uncommon, the time to diagnosis is longer, leading to a delay in targeted treatment.

Key words: Goodpasture's disease; migratory nodules; anti-glomerular basement membrane antibodies.

Introducción

La enfermedad de Goodpasture es una enfermedad con características autoinmunes asociada a anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana basal glomerular (MBG) presente en órganos específicos como los riñones y pulmones.¹ Estos anticuerpos pueden provocar glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNPR) o hemorragia pulmonar debido a las similitudes del colágeno en la membrana basal.³

Es poco frecuente en la población general, con una incidencia de 1 por cada 2 millones de personas al año. El síndrome tiene una distribución por edad bimodal alrededor de la tercera y sexta décadas de la vida. Cabe destacar que los pacientes más jóvenes tienen mayor probabilidad de presentar afectación pulmonar, mientras que los pacientes mayores tienen mayor probabilidad de presentar enfermedad renal menos grave.

La semiología respiratoria suele ser inespecífica y los pacientes pueden manifestar desde disnea, tos crónica, hasta hemoptisis.

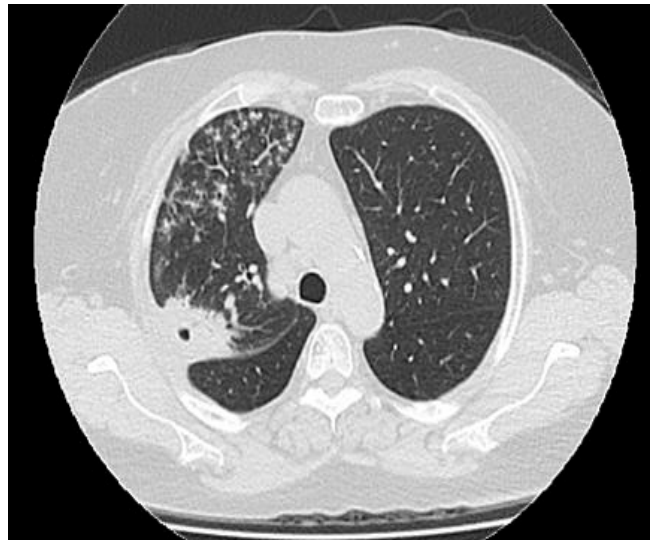
El tratamiento estándar consiste en una terapia combinada de plasmaféresis, prednisolona y ciclofosfamida.³

Caso clínico

Paciente femenina de 59 años con antecedentes de ex tabaquista de 20 paquetes año, EPOC Gold 2 B, neumonías a repetición, bypass gástrico, alérgica a ampicilina y sulfonamidas. Padre fallecido de cáncer de pulmón. Consultó al servicio de urgencias por tos seca, disnea clase funcional II y registros subfebriles de 5 días de evolución. Le realizaron test para SARS-CoV-2 con resultado negativo y le indicaron tratamiento sintomático. Luego de una semana volvió a consultar por la persistencia de los síntomas y agregó fiebre de hasta 38,5°C. La radiografía de tórax evidenció una opacidad en la base pulmonar derecha, por lo que fue medicada con claritromicina. Luego de una semana, la paciente persistió febril y le adicionaron levofloxacina. Tras cumplir el tratamiento antibiótico, no hubo mejoría del cuadro clínico por lo que se decidió su hospitalización. La tomografía computada de tórax (TC) evidenció una opacidad de aspecto consolidativo de disposición yuxta cisural, de bordes irregulares y cavitación central que comprometía el segmento posterior del lóbulo superior derecho, opacidades pseudonodulares en lóbulo medio y árbol en brote comprometiendo extensamente el campo pulmonar derecho. (Figura 1) Los exámenes de laboratorio encontraron reactantes de fase aguda elevados, perfil reumatológico negativo e IgE elevada como datos a destacar. La función renal fue normal y las serologías negativas. Se realizó lavado bronquio alveolar (BAL) sin hallazgos patológicos.

Figura 1.

Consolidación yuxta cisural, de bordes irregulares y cavitación central en el lóbulo superior derecho y árbol en brote comprometiendo el campo pulmonar derecho.



Por mejoría del cuadro clínico, se programó TC de tórax control al mes en la que se visualizaron dos imágenes nodulares a nivel de lóbulo superior derecho. (Figura 2) La punción percutánea con aguja fina de la lesión consolidativa nodular concluyó en la ausencia de atipias en la anatomía patológica, pero con marcadores tumorales TTF1, CK 7 y P63 positivos. Una nueva TC de tórax mostró franca mejoría de las imágenes nodulares previamente descritas, pero con la aparición de un nódulo de 15 mm en lóbulo inferior izquierdo. (Figura 3) Posteriormente, se decidió realizar biopsia quirúrgica por medio de una videotoracoscopia (VATS) de la lesión de la base pulmonar izquierda y la anatomía patológica informó un patrón inflamatorio inespecífico (ver exámenes complementarios).

Figura 2.

Imágenes nodulares a nivel de lóbulo superior derecho.



Figura 3.

Nódulo de 15 mm en lóbulo inferior izquierdo.

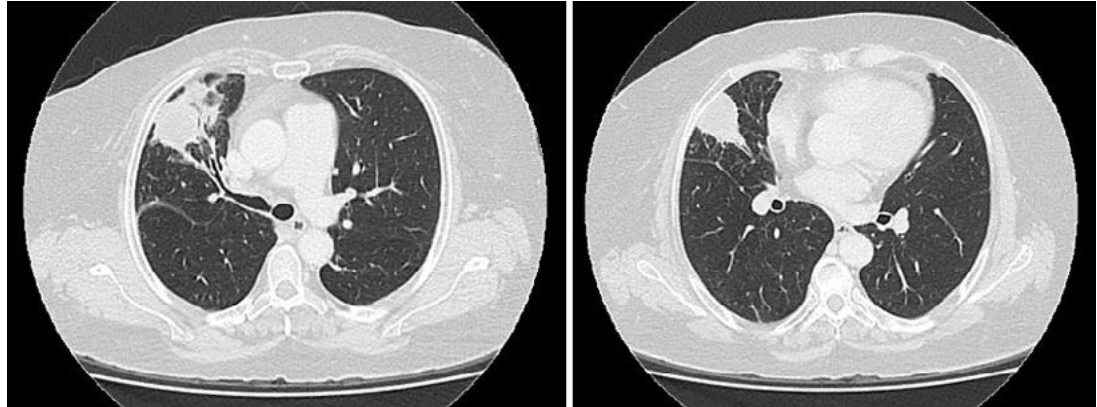


La paciente continuó con registros subfebriles diarios, marcada astenia y tos seca. Se interpretó el cuadro como posible neumonía organizativa y se inició tratamiento con meprednisona 40 mg al día. La paciente mejoró parcialmente, sin repetir eventos febriles; por lo que al mes de iniciado el tratamiento con corticoides, se comenzó su reducción. Durante el descenso, la paciente presentó hemoptisis moderada por lo que consultó nuevamente al servicio de emergencias. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia de trastornos crónicos y reactantes de

fase aguda elevados. Una nueva TC de tórax describió dos imágenes nodulares de bordes definidos, mayores a 15 mm, en lóbulo superior derecho y lóbulo medio. (Figura 4) Se escaló la dosis de meprednisona a 40 mg al día y se extendió el perfil reumatológico donde se obtuvo resultado de anticuerpos anti membrana basal glomerular que fueron positivos.

Figura 4.

Imágenes nodulares de bordes definidos mayores a 15 mm en lóbulo superior derecho y lóbulo medio.



Exámenes complementarios

Los principales resultados de laboratorio se describen en las Tablas 1 y 2. Por otra parte, el hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 y panel viral resultó negativo. Los hemocultivos fueron negativos y la reacción de Mantoux (PPD) anérgica. Los resultados del lavado bronquioalveolar se describen en la Tabla 3.

-Anatomía patológica de punción percutánea: células epiteliales y estromales con leves cambios reactivos, numerosos neutrófilos, macrófagos alveolares y hematíes.

-Anatomía patológica de VATS: focos de enfisema, leve infiltrado inflamatorio mononuclear y aislados acúmulos linfoides.

Tabla 1.

Exámenes de laboratorio general.

Hematocrito	39%	IgE	509 UI/ml
Hemoglobina	11,8 g/L	IgE anti-Aspergillus	Negativa
Leucocitos	6600/mm ³	IgG 4	Negativo
Eosinófilos	630/l	LDH	296 U/l
Plaquetas	235000/mm ³	HIV	Negativo
Uremia	35 mg/dl	VDRL	Negativo
Creatininemia	0,8 mg/dl	Serologías hepatitis	Negativas
VSG	70 mm/h	Orina	Proteínas +
PCR	5,4 mg/dl		

Ref.: VSG, eritrosedimentación; PCR, proteína C reactiva; LDH, láctico deshidrogenasa.

Tabla 2.

Resultado de exámenes de laboratorio inmunológicos.

FAN	Negativo
ANCA	Negativo
FR	Negativo
Ac. Anti SCL 70	Negativo
Ac. Anti CCP	Negativo
Ac. Anti JO 1	Negativo
Ac. Anti RO/LA	Negativo
Ac. Anti MBG	Positivo

Ref.: FAN (factor antinúcleo), ANCA (anticuerpos anti citoplasmáticos), FR (factor reumatoideo), MBG (membrana basal glomerular).

Tabla 3.

Resultados microbiológicos y fórmula del lavado bronco-alveolar.

Recuento diferencial	-Macrófagos: 68%
	-Neutrófilos: 20%
	-Eosinófilos: 1%
	-Linfocitos: 10%
	-Células bronquiales: 1%
	-Células pavimentosas: 0%
Directo y cultivos	Negativos
Células epiteliales	< 1%
Leucocitos	0-1 por campo
Monocitos – Macrófagos	No se observan
Tinción de Gram	No se observan bacterias
Tinción de Ziehl Neelsen	Negativo

Discusión

La enfermedad de Goodpasture con compromiso solo pulmonar es una enfermedad autoinmune que requiere un alto índice de sospecha clínica e imagenológica para arribar al diagnóstico. La hemorragia alveolar es la característica más frecuente en la tomografía de tórax.

Los anticuerpos pueden provocar daño pulmonar y/o renal debido a las similitudes del colágeno en la membrana basal.

Las pruebas de ELISA para anticuerpos anti-MBG presentan una alta sensibilidad (> 95%) y especificidad (>97%).⁶

Entre el 60 y el 80% de los pacientes tienen manifestaciones clínicamente evidentes de enfermedad pulmonar y renal, entre el 20 y el 40% tienen solo enfermedad renal y menos del 10% tienen enfermedad limitada a los pulmones.²

Las manifestaciones clínicas del Goodpasture pueden variar. En algunos pacientes, los síntomas respiratorios ocurren semanas o meses antes de que las manifestaciones renales sean evidentes. El síntoma más común es la hemoptisis que se acompaña de disnea continua o episódica, fatiga y tos que generalmente es aguda, pero en ocasiones es subaguda y recurrente.⁴

El factor determinante para la respuesta terapéutica y el diagnóstico a largo plazo de la enfermedad es el diagnóstico precoz para prevenir la nefropatía terminal. Por lo tanto, el tratamiento estándar consiste en una terapia combinada de plasmaféresis, prednisolona y ciclofosfamida.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Goodpasture cabe mencionar la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia y la hemosisiderosis pulmonar.

Conclusión

La enfermedad de Goodpasture es una entidad con una baja incidencia, lo que lleva a una demora en su diagnóstico y tratamiento. La afectación únicamente pulmonar es infrecuente y puede simular otras enfermedades respiratorias. Esto actúa como un distractor, puede resultar en tratamientos inadecuados y puede aumentar la probabilidad de progresión e impacto renal.

Financiamiento: el autor declara que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: el autor declara que no tiene conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Declaración de cumplimiento ético: Confidencialidad de los datos: el autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Consentimiento informado: el/la paciente proporcionó su consentimiento informado por escrito para la publicación de este caso clínico y de las imágenes asociadas.

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

Referencias

1. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. Goodpasture's disease: A report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12:1101-1108. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.014>
2. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev* 2015;14(3):246-53. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.006>
3. Lahmer T, Heemann U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: a rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung. *Autoimmun Rev* 2012 ;12(2):169-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.04.002>
4. Otero ORR, Moragues MJR, Ávila OE, et al. Síndrome de Goodpasture: Un enfoque pulmonar. *Neumol Cir Torax*. 2006;65(4):178-185.
5. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest*. 2006 Feb;129(2):452-465. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.452>
6. Sinico RA, Radice A, Corace C, Sabadini E, Bollini B. Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):397-401. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi230>
7. Reggiani F, L'Imperio V, Calatroni M, Pagni F, Sinico RA. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Exp Rheumatol* 2023; 41 (4): 964-974. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/tep3k5>
8. Ooi JD, Petersen J, Tan YH, Huynh M, Willett ZJ, Ramarathinam SH et al. Dominant protection from HLA-linked autoimmunity by antigen-specific regulatory T cells. *Nature* 2017;545(7653):243-247. <https://doi.org/10.1038/nature22329>
9. Yang R, Cui Z, Zhao J, Zhao MH. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility of Chinese patients with anti-GBM disease. *Clin Immunol* 2009;133(2):245-50. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.005>
10. Peto P, Salama AD. Update on anti-glomerular basement membrane disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):32-7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328341009f>

RECIBIDO:
8 enero 2026
APROBADO:
9 enero 2026

Consenso ALAT-SEPAR sobre exacerbaciones de asma: la respuesta a una necesidad no cubierta

ALAT-SEPAR Consensus on Asthma Exacerbations: the Answer to an Unmet Need

Autores del Consenso ALAT-SEPAR sobre la definición y clasificación de las exacerbaciones del asma según su gravedad: hacia una estandarización internacional

Ana María Stok¹ , Francisco Álvarez-Gutiérrez² , Lilian Ballini³ , Marina Blanco-Aparicio⁴ , Francisco Casas-Maldonado⁵ , Carmen Cano⁶ , Patricia Fernández⁷ , Gabriel García⁸ , Alicia Padilla-Galo⁹ , Vicente Plaza¹⁰ , Ignacio Zabert¹¹ , José Gregorio Soto-Campos¹² 

¹ Instituto de Investigaciones en Patologías Respiratorias, San Miguel de Tucumán, Tucumán Argentina.

² Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

³ Universidad Federal de Sao Paulo, UNIFESP-EPM, División de Neumología, Sao Paulo, Brasil.

⁴ Hospital Universitario de A Coruña, España.

⁵ Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

⁶ Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Clínica de Asma, Ciudad de México, México

⁷ Centro de Investigación en Medicina Respiratoria (CIMER), Chile

⁸ Centro en Investigaciones Respiratorias de La Plata CEPiR, La Plata. Argentina

⁹ Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

¹⁰ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

¹¹ Universidad Nacional del Comahue, Facultad de Ciencias Médicas, Clínica Pasteur SA, Neuquén, Argentina

¹² Hospital Universitario de Jerez, Cádiz. España.

Autor correspondiente:

Ana M. Stok. E-mail: ipr_ana@yahoo.com.ar

A los Editores Jefe de Respirar

Estimados Editores:

Hemos leído con gran interés el editorial de Cardet et al.¹ en relación con el consenso ALAT-SEPAR² recientemente publicado, y agradecemos la oportunidad que ofrece para precisar y contextualizar algunos aspectos clave de esta propuesta, en beneficio de una discusión científica rigurosa y constructiva.

El objetivo central del consenso ALAT-SEPAR fue responder a una carencia ampliamente reconocida en la literatura: la falta de una clasificación estandarizada, clínicamente significativa y aplicable en tiempo real de la gravedad de las exacerbaciones asmáticas. Esta limitación ha condicionado tanto la práctica clínica como la interpretación de los resultados de investigación, particularmente cuando se utilizan definiciones exclusivamente retrospectivas.

En este contexto, resulta fundamental recordar que el Task Force ATS/ERS de 2009^{3,4} fue concebido principalmente para homogeneizar los criterios de evaluación de las exacerbaciones en los ensayos clínicos. Tal como reconocen sus propios autores, los criterios propuestos –basa-

dos en el uso de corticoides sistémicos o en la necesidad de atención hospitalaria– son clínicamente relevantes, pero no pretenden discriminar de forma precisa el riesgo vital ni guiar la toma de decisiones clínicas durante una exacerbación aguda. Al no definir claramente las diferencias entre exacerbaciones graves y no graves, resulta confuso en su aplicación en la práctica clínica y no distingue los diferentes grados de gravedad de una exacerbación, que resultan de vital importancia en el pronóstico y tratamiento posterior de las mismas.

El consenso ALAT-SEPAR no cuestiona este marco, sino que lo amplía de manera deliberada, la mayoría de las definiciones que se usan hasta la fecha se basan en el uso de un tratamiento con corticoides. Por lo tanto, planteamos la necesidad de una definición no solo basada en un tratamiento concreto sino también incorporar criterios clínicos y fisiopatológicos que permitan una estratificación más ajustada de la gravedad.

Deseamos subrayar que el uso de corticoides sistémicos mantiene un papel central en el consenso ALAT-SEPAR y se contempla explícitamente en todas las categorías de exacerbación. La aportación fundamental del consenso no es desplazar este criterio terapéutico, sino evitar que sea el único determinante de gravedad, reconociendo que episodios clínicamente muy distintos pueden compartir esquemas terapéuticos similares, pero asociarse a riesgos y pronósticos claramente diferentes.

Consideramos que los criterios de gravedad de una exacerbación son independientes de su fenotipo ya que se basan en variables clínicas y funcionales, y en ningún caso en biomarcadores.

La diferenciación entre exacerbaciones graves y muy graves responde a una realidad clínica bien documentada. La evidencia disponible demuestra que los pacientes que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos, ventilación mecánica o presentan compromiso vital tienen una morbilidad sustancialmente mayor que aquellos tratados con corticoides sistémicos en el ámbito ambulatorio. Consideramos, por tanto, que esta distinción no solo es pertinente, sino clínicamente necesaria y coherente con la práctica asistencial.

Deseamos aclarar que nuestro consenso es aplicable exclusivamente a población de pacientes con asma adultos, no se incluyó en la metodología ni revisión bibliográfica población pediátrica. Consideramos que en un futuro se deberían establecer definiciones para este grupo de pacientes.

Este Consenso fue elaborado para sentar las bases y poder clarificar definiciones de gravedad de una agudización y, luego de establecer su validez, avanzar en temas como fenotipificación de exacerbaciones y tratamientos de las mismas.

Por último, quisiéramos destacar el rigor metodológico del consenso ALAT-SEPAR. A diferencia de documentos elaborados exclusivamente por expertos, este consenso se fundamentó en una revisión sistemática de la literatura y en un proceso Delphi estructurado, transparente y reproducible, con la participación de un amplio panel internacional de expertos de ALAT y SEPAR, independientes del comité científico. Este enfoque refuerza la solidez y legitimidad de las definiciones propuestas, sin excluir su evaluación y refinamiento futuro.

Confiamos en que estas aclaraciones contribuyan a una interpretación más precisa del consenso ALAT-SEPAR y a un debate académico que favorezca la mejora continua de la atención a los pacientes con asma y de la investigación en este ámbito.

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

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

Contribuciones de los autores: todos los autores contribuyeron de manera equitativa en la redacción y revisión de este artículo.

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

Referencias

1. Cardet JC, Landeo-Gutiérrez J, Celedón JC. Redefiniendo la severidad de las exacerbaciones de asma: implicaciones y limitaciones del consenso ALAT-SEPAR. *Respirar* 2025;17(4):384. <https://doi.org/10.55720/respirar.17.4.1>
2. Stok AM, Álvarez-Gutiérrez F, Ballini L, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Cano C et al. Consenso ALAT-SEPAR sobre la definición y clasificación de las exacerbaciones del asma según su gravedad: hacia una estandarización internacional. *Respirar* 2025;17(4):385-422. <https://doi.org/10.55720/respirar.17.4.2>
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
4. Bourdin A, Bjermer L, Brightling C, Brusselle GG, Chanez G, Chung KF et al. ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions. *Eur Respir J* 2019;54:1900900. <https://doi.org/10.1183/13993003.00900-2019>