

respirar@alatorax.org  
web@alatorax.org  
www.alatorax.org

REVISTA CIENTÍFICA

# respirar

Edición trimestral

Respirar 2023; 15(3): 150-222

## ALAT

Presidente Dr. Francisco Arancibia • CHILE  
Vice Presidente: Dr. Adrián Rendón • MÉXICO  
Secretario Ejecutivo Dra. Lorena Noriega • PANAMÁ  
Tesorero Dra. Patricia Schonfeldt • CHILE  
Presidente pasado Dr. Mark Cohen • GUATEMALA

### DIRECCIÓN EDITORIAL

**Dr. Carlos Luna, Dr. Francisco Arancibia**

#### EDITORES ADJUNTOS:

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

#### MIEMBROS:

Antonio Anzueto (San Antonio, TX, USA)  
Joan Barberá (Barcelona, España)  
Giovanni Battista Migliori (Tradate, Italia)  
Francesco Blasi (Milán, Italia)  
Alejandro Casas (Bogotá, Colombia)  
Juan Carlos Celedón (Pittsburgh, PA, USA)  
Alejandro Díaz (Boston, MA, USA)  
José Jardim (San Pablo, Brasil)  
Ignacio Martín Loeches (Dublín, Irlanda)  
María Montes de Oca (Caracas, Venezuela)  
Michael Nierderman (Nueva York, NY, USA)  
Fernando Pálizas (CABA, Argentina)  
Andrés Palomar (CDMX, México)  
Vicente Plaza (Barcelona, España)  
Julio Ramírez (Louisville, KY, USA)  
Marcos Restrepo (San Antonio, TX, USA)  
Moisés Selman (CDMX, México)  
Antoni Torres (Barcelona, España)  
Carlos Torres (Bogotá, Colombia)  
Tobias Welte (Hannover, Alemania)  
Mauro Zamboni (Río de Janeiro, Brasil)

### DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

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

### Documento de posición ALAT sobre el control del tabaco en Latinoamérica

Cristina Borrajo, Susana Lühning, Leonardo Pessoa, Germán Díaz, Ivannia Bendig, María Paz Corvalán, Mark Cohen, Manuel Pacheco Gallego  
Asociación Latinoamericana de Tórax, Departamento de Tabaquismo.

### ORIGINALES

#### Resultados de eficacia y tolerancia del tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Experiencia en vida real

Raquel López Vime<sup>1</sup>, María José Pavón Fernández<sup>1</sup>, Susana Flórez Martín<sup>1</sup>, Rosa Rojo López<sup>2</sup>

#### Identificación de micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido por el método molecular Genotype<sup>®</sup> Mycobacterium CM

Misleidis Sardiñas Aragón, Grechen Caridad García León, María Rosarys Martínez Romero, Raúl Díaz Rodríguez, Lilián María Mederos Cuervo

#### Cambios en el índice de stress y presión inspiratoria pico posterior a neumoperitoneo en colecistectomía laparoscópica

José Manuel Araiza Sánchez<sup>1</sup>, Juan José Espinoza Espinosa<sup>1</sup>, Héctor Nova Félix<sup>1</sup>, Eulalia Fernández Vallín<sup>2</sup>

#### Changes in Stress Index and Peak Inspiratory Pressure after Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy

José Manuel Araiza Sánchez<sup>1</sup>, Juan José Espinoza Espinosa<sup>1</sup>, Héctor Nova Félix<sup>1</sup>, Eulalia Fernández Vallín<sup>2</sup>

#### Descelularización y regeneración de tráquea porcina: un acercamiento a la ingeniería tisular

Elisa Barrera-Ramírez<sup>1</sup>, Rubén Efraín Garrido-Cardona<sup>2</sup>, Alejandro Martínez-Martínez<sup>3</sup>, Luis Fernando Plenge-Tellechea<sup>3</sup>, Edna Rico-Escobar<sup>1</sup>

### REVISIÓN

#### Alternativas de procesos para la búsqueda de casos de tuberculosis bajo condiciones económicas limitadas. Cuba 2022-2025

Alexander González Díaz<sup>1,2</sup>, Rita M. Ferrán Torres<sup>1,2</sup>, Alina Martínez Rodríguez<sup>1,2</sup>, José R. García Cortina<sup>1</sup>, Luisa Armas Pérez<sup>1</sup>, Yaxsier de Armas Rodríguez<sup>3</sup>, Susana M. Borroto Gutiérrez<sup>4</sup>, Edilberto R. González Ochoa<sup>1,2</sup>

### CASOS CLÍNICOS

#### Carcinomatosis peritoneal en cáncer de pulmón: revisión de la literatura con reporte de caso

Iván Triana, Angela Aguirre, Jairo Roa, Olga Milena García, Germán Esguerra, Javier Segovia

#### Toxicidad pulmonar secundaria a bleomicina. Reporte de un caso

Luis Eduardo Ramírez Bejarano<sup>1</sup>, Karen Yuliana Ramírez Iriarte<sup>2</sup>, Luisa Alejandra Maya Caicedo<sup>3</sup>, Wilmer Orlando Aponte Barrios<sup>2</sup>

<b>Documento de posición ALAT sobre el control del tabaco en Latinoamérica</b>	<b>152</b>
Cristina Borrajo <sup>1</sup> , Susana Lühning <sup>1</sup> , Leonardo Pessoa <sup>1</sup> , Germán Díaz <sup>1</sup> , Ivannia Bendig <sup>1</sup> , María Paz Corvalán <sup>1</sup> , Mark Cohen <sup>1</sup> , Manuel Pacheco Gallego <sup>1</sup> Asociación Latinoamericana de Tórax, Departamento de Tabaquismo.	
ORIGINALES	
<b>Resultados de eficacia y tolerancia del tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Experiencia en vida real</b>	<b>157</b>
Raquel López Vime <sup>1</sup> , María José Pavón Fernández <sup>1</sup> , Susana Flórez Martín <sup>1</sup> , Rosa Rojo López <sup>2</sup>	
<b>Identificación de micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido por el método molecular Genotype<sup>®</sup> Mycobacterium CM</b>	<b>168</b>
Misleidis Sardiñas Aragón <sup>1</sup> , Grechen Caridad García León <sup>1</sup> , María Rosarys Martínez Romero <sup>1</sup> , Raúl Díaz Rodríguez <sup>1</sup> , Lilián María Mederos Cuervo <sup>1</sup>	
<b>Cambios en el índice de stress y presión inspiratoria pico posterior a neumoperitoneo en colecistectomía laparoscópica</b>	<b>176</b>
José Manuel Araiza Sánchez <sup>1</sup> , Juan José Espinoza Espinosa <sup>1</sup> , Héctor Nova Félix <sup>1</sup> , Eulalia Fernández Vallin <sup>2</sup>	
<b>Changes in Stress Index and Peak Inspiratory Pressure after Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy</b>	<b>182</b>
José Manuel Araiza Sánchez <sup>1</sup> , Juan José Espinoza Espinosa <sup>1</sup> , Héctor Nova Félix <sup>1</sup> , Eulalia Fernández Vallin <sup>2</sup>	
<b>Descelularización y regeneración de tráquea porcina: un acercamiento a la ingeniería tisular</b>	<b>188</b>
Elisa Barrera-Ramírez <sup>1</sup> , Rubén Efraín Garrido-Cardona <sup>2</sup> , Alejandro Martínez-Martínez <sup>3</sup> , Luis Fernando Plenge-Tellechea <sup>3</sup> , Edna Rico-Escobar <sup>1</sup>	
REVISIÓN	
<b>Alternativas de procesos para la búsqueda de casos de tuberculosis bajo condiciones económicas limitadas. Cuba 2022-2025</b>	<b>201</b>
Alexander González Díaz <sup>1,2</sup> , Rita M. Ferrán Torres <sup>1,2</sup> , Alina Martínez Rodríguez <sup>1,2</sup> , José R. García Cortina <sup>1</sup> , Luisa Armas Pérez <sup>1</sup> , Yaxsier de Armas Rodríguez <sup>3</sup> , Susana M. Borroto Gutiérrez <sup>4</sup> , Edilberto R. González Ochoa <sup>1,2</sup>	
CASOS CLÍNICOS	
<b>Carcinomatosis peritoneal en cáncer de pulmón: revisión de la literatura con reporte de caso</b>	<b>211</b>
Iván Triana <sup>1</sup> , Angela Aguirre <sup>1</sup> , Jairo Rod <sup>1</sup> , Olga Milena García <sup>1</sup> , Germán Esguerra <sup>1</sup> , Javier Segovia <sup>1</sup>	
<b>Toxicidad pulmonar secundaria a bleomicina. Reporte de un caso</b>	<b>217</b>
Luis Eduardo Ramírez Bejarano <sup>1</sup> , Karen Yuliana Ramírez Iriarte <sup>2</sup> , Luisa Alejandra Maya Caicedo <sup>3</sup> , Wilmer Orlando Aponte Barrios <sup>2</sup>	

RECIBIDO:  
7 julio 2023  
ACEPTADO:  
1 agosto 2023

# Documento de posición ALAT sobre el control del tabaco en Latinoamérica

*ALAT Position Paper on Tobacco Control in Latin America*

Cristina Borrajo<sup>1</sup>, Susana Lühning<sup>2</sup>, Leonardo Pessoa<sup>3</sup>, Germán Díaz<sup>4</sup>,  
Ivannia Bendig<sup>5</sup>, María Paz Corvalán<sup>6</sup>, Mark Cohen<sup>7</sup>, Manuel Pacheco Gallego<sup>8</sup>

Asociación Latinoamericana de Tórax, Departamento de Tabaquismo.

AUTOR CORRESPONSAL:

Departamento de Tabaquismo: [tabaquismo@alatorax.org](mailto:tabaquismo@alatorax.org)

Cristina Borrajo  
<https://orcid.org/0000-0003-0385-5648>  
Susana Lühning  
<https://orcid.org/0009-0002-3700-7188>  
Manuel Pacheco Gallego  
<https://orcid.org/0000-0001-6783-1608>  
Leonardo Pessoa  
<https://orcid.org/0000-0002-1440-0393>  
Germán Díaz  
<https://orcid.org/0000-0003-2562-9019>  
Ivannia Bendig  
<https://orcid.org/0009-0007-9679-8764>  
María Paz Corvalán  
<https://orcid.org/0009-0007-6364-2720>  
Mark Cohen  
<https://orcid.org/0000-0003-0222-3817>

## Introducción

La Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) vigila de cerca los problemas relacionados con la salud respiratoria en la región. Se reconoce que **las enfermedades respiratorias son una de las principales causas de morbilidad en la mayoría de los países latinoamericanos y el tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo** que contribuye al deterioro de la salud, no solo respiratoria, sino también cardiovascular, mental y otros aspectos.

ALAT tiene dentro de sus responsabilidades el deber de fortalecer las recomendaciones generales para el control del tabaquismo, independientemente de la forma de consumo, ya sea tabaco de combustión o dispositivos electrónicos. En la región, ha habido un notable crecimiento en el uso de cigarrillos electrónicos, especialmente entre niños, adolescentes y jóvenes que anteriormente no fumaban.

De acuerdo con la decisión de la octava reunión de la Conferencia de las Partes en el **Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMCT)**<sup>1</sup>, los productos de tabaco calentados también están sujetos a las disposiciones de dicho convenio. **Se insta a los países a regular, e incluso restringir o prohibir según corresponda, la fabricación, importación, distribución, presentación, venta y consumo de productos de tabaco novedosos y emergentes, con el objetivo de proteger la salud humana.**

Con la celebración del día mundial sin tabaco, se insiste en abordar la interferencia de la industria tabacalera en la definición de las políticas de regulación del tabaco y la salud pública, y es importante destacar que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el cigarrillo de combustión tradicional, los productos de tabaco calentado y los diversos tipos de cigarrillos electrónicos presentan riesgos para la salud, y la opción más segura es **no consumirlos**.<sup>2</sup>

## Panorama latinoamericano

La Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) ha mantenido un continuo proceso de vigilancia y acompañamiento en la región sobre los temas de mayor impacto en salud respiratoria: estas patologías son parte de las primeras causas de morbilidad en la mayoría de nuestros países y el tabaquismo se convierte en uno de los principales factores de riesgo relacionados directa o indirectamente con el deterioro de la salud, no solamente respiratoria, sino también cardiovascular, mental, entre otras.

Siguiendo este precepto, una de sus responsabilidades principales es **fortalecer recomendaciones generales para el manejo y control del tabaquismo** independientemente de la forma de uso, ya sea frente a tabaco de combustión o frente a dispositivos electrónicos. Estos dispositivos han tenido un crecimiento notable en la región, han originado una nueva generación de

usuarios de cigarrillos electrónicos, siendo la gran mayoría de estos nuevos usuarios niños, adolescentes y jóvenes que previamente no fumaban y ahora son usuarios habituales de estos productos. Recordamos que directamente desde OMS/OPS hay claridad en que tanto los productos de tabaco, como los cigarrillos electrónicos presentan riesgos para la salud y el enfoque más seguro es **no consumirlos**.

De conformidad con la decisión de la octava reunión de la Conferencia de las Partes en el (Convenio Marco) CMCT de la OMS, “los productos de tabaco calentados son productos de tabaco, por lo que están sujetos a las disposiciones del CMCT de la OMS”. Se recordó a las Partes “reglamentar, e incluso restringir o prohibir, según proceda, la fabricación, importación, distribución, presentación, venta y consumo de productos de tabaco novedosos y emergentes, con arreglo a sus legislaciones nacionales y teniendo en cuenta un alto nivel de protección de la salud humana”. Así las cosas, este documento plasma los esfuerzos que se vienen haciendo en cada país perteneciente a ALAT y refuerza a todos los organismos gubernamentales, tomadores de decisiones, ONGs, sociedad civil, universidades y otras sociedades científicas a seguir trabajando activamente para fortalecer el control del tabaco y de los cigarrillos electrónicos en esta región de las Américas.

Otro tema relevante está relacionado con la injerencia de la industria tabacalera en la definición de posiciones en temas de regulación del tabaco, dispositivos electrónicos y en salud pública: **insistimos e instamos a los gobiernos, líderes políticos y públicos, senadores, diputados, congresistas y a diferentes tomadores de decisiones a mantener una fuerte independencia sobre las presiones de las empresas del tabaco y a recordar que prima la salud de las poblaciones**.

En temas científicos urge la clara presentación de los conflictos de interés y reconocer abiertamente cuando sus publicaciones, investigaciones o posiciones estén respaldadas o patrocinadas por la industria del tabaco o sus representantes, respetar y defender la independencia científica y evitar publicaciones sesgadas o manipuladas que confundan a la comunidad científica y, peor aún, a la sociedad no experta.

En **Argentina**, cada año mueren más de 44.000 personas por enfermedades relacionadas con el tabaco, lo cual representa aproximadamente el 13% de las defunciones. En los últimos años, los datos relevados sobre tabaquismo evidencian que el consumo ha disminuido, tanto en la población joven como adulta. La Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE) en sus tres ediciones 2007, 2012 y 2018 muestra un descenso constante del consumo de cualquier producto de tabaco en adolescentes de 13 a 15 años: 22%, 20,5% y 16%, respectivamente. Del mismo modo, las ediciones de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo muestran un descenso en la prevalencia en mayores de 18 años de 29,7% en 2005 a 22,2% en 2018. Aunque la tendencia del consumo es descendente tanto en jóvenes como en adultos, la prevalencia y la mortalidad siguen siendo altas en comparación con otros países de la región y el avance de las políticas más lento de lo necesario.

Argentina firmó el CMCT el 25 de septiembre de 2003, sin embargo, no ha sido ratificado por el Senado de la Nación por lo que no forma parte real del Convenio. A pesar de ello, se trabajó arduamente para establecer leyes que cumplieran con las estrategias centrales del CMCT. En 2011, se sancionó y promulgó la Ley 26.687 de Regulación de la publicidad, promoción y consumo de los productos elaborados con tabaco. La misma contempla ambientes 100% libres de humo de tabaco, advertencias sanitarias en el etiquetado y la prohibición de publicidad, promoción y patrocinio de productos del tabaco. Actualmente, se encuentra trabajando sobre Impuestos al tabaco. Argentina tiene 7 provincias productoras de tabaco que constituyen el primer impedimento para lograr la ratificación del CMCT.

El cigarrillo electrónico fue prohibido en 2011 por la Disposición 3226/11 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y ratificada en 2016 ante la falta de evidencia sobre seguridad y eficacia. La ley 26.687 en su reglamentación prohíbe su uso en ambientes cerrados tanto públicos como privados.

En **Brasil**, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) decidió por unanimidad, el 6 de julio de 2022, mantener la prohibición de importación, publicidad y venta de cigarrillos electrónicos. La agencia también tratará temas fundamentales en cuanto a la mejora de la inspección, seguimiento y difusión de información sobre este tipo de productos. Brasil está orgulloso de este logro en su historia de éxito en el control del tabaco. La decisión trae, sin embargo, nuevos desafíos. Es fundamental frenar el mercado irregular de estos productos, que todavía no es insignificante. Se debe mantener y ampliar la prohibición a la publicidad de estos dispositivos: especialmente en las grandes ciudades los cigarrillos electrónicos son populares y muchos ni siquiera saben que están prohibidos. Es posible encontrarlos a la venta en tiendas, vendedores ambulantes, en internet y eventualmente en restaurantes. Los jóvenes los usan libremente en fiestas y bares los fines de semana y no siempre son mayores de edad. La restricción que comenzó en 2009, y que ahora se mantiene, es un paso importante, pero por sí sola no inhibirá la comercialización que lamentablemente aún ocurre de manera ilegal en el país. La lucha contra la comercialización y el tráfico, el aumento de la inspección, las multas y las campañas en los medios de comunicación y en las escuelas es un buen comienzo. Entidades médicas temían que una eventual liberación aumentara aún más la oferta de productos y el daño a la salud de los brasileños. Mantener la prohibición fue una victoria y beneficiará a la población. La salud pública agradece.

En **Chile**, el país más fumador de la región de las Américas, la prevalencia de consumo de tabaco ha disminuido de un 42,2% (ENS 2009–2010) a un 32,5% (ENS 2016–2017), fruto del trabajo continuo del estado en coordinación con la sociedad civil, que permitió aumentar el impuesto al tabaco; legislar por la inclusión de advertencias en las cajetillas, entrega de información sobre los constituyentes y aditivos de los cigarrillos por parte de la industria tabacalera, inclusión de los daños del tabaco en los programas de educación, implementación de ambientes 100% libres de humo, prohibición de la publicidad (salvo puntos de venta) (Leyes 19.419, 20.105, 20.660, 21.398). En la actualidad, el gobierno está trabajando en conjunto con la sociedad civil para aumentar nuevamente el impuesto al tabaco y agregar regulaciones al consumo de tabaco, tales como empaquetado plano y prohibición del 100% de la publicidad. El mayor desafío es lograr aplicar esas mismas regulaciones al cigarrillo electrónico. Además, se está iniciando el trabajo para implementar la cesación del tabaquismo, tema que es una deuda pendiente con aquellos fumadores adictos quienes no han podido dejar de fumar con las políticas públicas que se han implementado a la fecha.

En **Colombia**, ha disminuido en un 12% la prevalencia del tabaquismo (21,4% en la primera encuesta de 1993 a 9,8% para 2019), predominando el cigarrillo de combustión (22% en hombres y 10% en mujeres), seguido del cigarrillo electrónico (15% ambos sexos). Los costos del tabaquismo son el 1,8% del PIB del país y genera el 6% del gasto sanitario total. Colombia forma parte del Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco desde 2003, el cual sigue vigente, con ley para la prevención y abandono del tabaco (Ley 1335 de 2009). Los retos para el futuro son incluir a los cigarrillos electrónicos en estas mismas medidas de estricta regulación, limitar su acceso a menores de edad y prohibir su publicidad; así mismo, se desarrollan propuestas relacionadas con aumentar los impuestos al tabaco (en cualquiera de sus formas) y mejorar las advertencias sanitarias (empaque neutro): varias de estas dependen del Congreso de la República, donde se espera la participación positiva y favorable de los congresistas en estos proyectos, además de ampliar la vigilancia en el cumplimiento de las normas de control del tabaco ya existentes.

En **Costa Rica**, en septiembre de 2022, los diputados de la Comisión de Asuntos Sociales han resuelto de forma positiva el proyecto de Ley 22497 que plantea la reforma de la ley general del control del tabaco, que propone el empaquetado neutro y un color estándar para los productos de tabaco y sus derivados. El proyecto ingresó al proceso legislativo en mayo de 2021. La Procuraduría General de la República indicó que este proyecto no tergiversa los principios de constitucionalidad, razonabilidad, proporcionalidad y no impulsa el contrabando. Si Costa Rica pone

en marcha el empaquetado neutro, se convertiría en el primer país en Centro-América en alcanzarlo. El proyecto de empaquetado neutro en productos de tabaco pasará al plenario legislativo donde debe ser sometido a votación y aprobado por mayoría simple. Se espera que los diputados de la Asamblea Legislativa den prioridad a este proyecto de ley que ya de por sí es inaplazable para la prevención de la salud de nuestros compatriotas.

En **Guatemala**, la prevalencia de fumadores adultos ha disminuido en las últimas décadas de 26,7% en 1989, a 22% en 2002 y 10,9% en 2020. La prevalencia en adolescentes (13- 15 años) es de 11,4%, estudiantes de la salud de 17% y en trabajadores de la salud de 15%. Se demuestra una variación por regiones con una menor prevalencia en mujeres y en el área rural. La edad de inicio de fumar es por debajo de 12 años y el promedio de fumado es menor de 10 cig/día.

La industria tabacalera se opone al aumento de los impuestos y al precio de la cajetilla alegando que existe un gran porcentaje de producto de contrabando y el Estado continúa sin recibir ingresos tan necesarios al no aumentar los impuestos del producto lícito. La utilización de cigarrillo electrónico ha aumentado, particularmente, en jóvenes escolares y universitarios con 47% siendo fumadores de tabaco y cigarrillos electrónicos, 31,8% son ex-fumadores de tabaco y utilizan únicamente cigarrillos electrónicos y 21,1% nunca fumaron, pero actualmente utilizan cigarrillos electrónicos. La promoción agresiva de Philip Morris de su producto de tabaco calentado (IQOS) se ha dirigido a población de clase media/alta como un método seguro de consumo, sin daños a la salud, e incluso «recomendado para dejar de fumar». La falta de regulación de dispositivos que proporcionan nicotina facilita la disponibilidad y venta de estos productos a los jóvenes en tiendas, supermercados, farmacias y centros comerciales.

Guatemala fue el cuarto país en ratificar el CMCT (16-Nov-2005), pero los artículos 5.3, 6, 13, 14, 15, 17 y 18 del CMCT no se cumplen en Guatemala. Las leyendas de advertencia en los empaquetados ocupan un 25% de la cara frontal. Intentos de aumentar el espacio ocupado han sido rechazadas al igual que la introducción de los pictogramas en los paquetes. Existen clínicas para cesación de tabaco en dos hospitales públicos, pero solo pueden brindar apoyo tipo consejería sin un apoyo conductual formal. En lo privado, hay acceso de terapia conductual de alto costo lo cual disminuye el impacto de esta modalidad de terapia para la cesación tabáquica. Hay acceso muy limitado al tratamiento farmacológico al no ser proporcionado por el gobierno y el único medicamento de primera línea disponible es el bupropion.

Guatemala fue tercera en promulgar la “Ley de Creación de Ambientes Libres de Humo de Tabaco” (ALHT), Decreto Legislativo 74-2008, cumpliéndose adecuadamente en establecimientos de atención de salud, educacionales, gubernamentales y oficinas de trabajo. En restaurantes y bares, el monitoreo del cumplimiento de esta ley no se está ejecutando debido a la falta de personal y presupuesto. Con un adecuado monitoreo de esta ley, el Ministerio de Salud podría percibir suficientes ingresos por multas para contar con más inspectores y obtener aún más ingresos para implementar clínicas de cesación ausentes en nuestro país. Posteriormente, se presentó la iniciativa de ley “Control del Tabaco y sus Productos” al Organismo Legislativo por la Universidad de San Carlos con el apoyo de otras organizaciones civiles y universitarias. La iniciativa es la # 5461, que pretende cumplir los demás aspectos planteados por el CMCT en el país. No se han logrado avances por diversos motivos políticos y por la interferencia de la industria tabacalera.

En **Venezuela**, desde agosto 2023, según una resolución publicada en gaceta oficial el 1 de agosto y divulgada por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), se prohibió “la fabricación, almacenamiento, distribución, circulación, comercialización, importación, exportación, uso, consumo, publicidad, promoción y patrocinio” de los SEAN y sistemas similares sin nicotina (SSSN), así como sus “consumibles”, “accesorios”, y “los productos de tabaco calentado”. De esta manera se suma a otros 7 países de la región que prohíben los cigarrillos electrónicos.<sup>3</sup>

## Conclusiones

1. Las enfermedades relacionadas con el tabaco siguen siendo una causa significativa de morbilidad en la mayoría de los países latinoamericanos. A pesar de algunas disminuciones en el consumo de tabaco en la población joven y adulta, la prevalencia y mortalidad siguen siendo altas en comparación con otros países de la región.
2. El uso de cigarrillos electrónicos ha experimentado un crecimiento notable en la región, especialmente entre niños, adolescentes y jóvenes que previamente no fumaban. Estos dispositivos presentan riesgos para la salud, y se enfatiza que la opción más segura es no consumir productos de tabaco ni cigarrillos electrónicos.
3. La industria tabacalera ejerce influencia en la definición de posiciones relacionadas con la regulación del tabaco y la salud pública. Se insta a los gobiernos y tomadores de decisiones a mantener independencia de las presiones de estas empresas y priorizar la salud de la población.
4. Varios países de la región han implementado medidas para el control del tabaco, como ambientes libres de humo, regulación de la publicidad y advertencias sanitarias en los paquetes de tabaco. Sin embargo, aún existen desafíos pendientes, como la ratificación del Convenio Marco de la OMS y la inclusión de los cigarrillos electrónicos en las regulaciones existentes.
5. El aumento de impuestos al tabaco se plantea como una medida para desincentivar su consumo, pero se enfrenta a la resistencia de la industria tabacalera, que argumenta el problema del contrabando. Además, la falta de regulación de los dispositivos de nicotina facilita su disponibilidad y venta, especialmente entre los jóvenes.
6. Existe la necesidad de una mayor transparencia en la presentación de conflictos de interés en investigaciones y publicaciones científicas relacionadas con el tabaco. Se hace un llamado a respetar la independencia científica y evitar la manipulación de información que pueda confundir tanto a la comunidad científica como a la sociedad en general.
7. En general, se destaca la importancia de fortalecer el control del tabaco y los cigarrillos electrónicos en la región latinoamericana, implementando regulaciones más estrictas, educación a la comunidad, aumentando los impuestos, promoviendo la cesación tabáquica, incluyendo nuevas opciones de tratamiento que están disponibles en otras regiones del mundo, evaluando estrategias terapéuticas como citisina y seguir combatiendo la influencia de la industria tabacalera en la formulación de políticas de salud.

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

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

**Contribuciones de los autores:** todos los autores contribuyeron de manera equitativa en la revisión de la bibliografía disponible.

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

## Referencias

1. WHO. Octava reunión de la conferencia de las partes. (COP8) 2018. [Internet]. [Consultado 1 may 2023]. Disponible en: <https://fctc.who.int/es/who-fctc/governance/conference-of-the-parties/eighth-session-of-the-conference-of-the-parties>
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Los cigarrillos electrónicos son perjudiciales para la salud. 2020. [Internet]. [Consultado 1 may 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/23-5-2020-cigarrillos-electronicos-son-perjudiciales-para-salud>
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Ocho países de las Américas prohíben los cigarrillos electrónicos. 2023. [Internet]. [Consultado 25 ago 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/25-8-2023-ochos-paises-america-prohiben-cigarrillos-electronicos?fbclid=IwAR17Wa8ZfjYrZG--kprvSjZNGkrSds5v6TbrbtusR-55pg8lbfndDsP2vY>

RECIBIDO:  
15 febrero 2023  
ACEPTADO:  
15 julio 2023

# Resultados de eficacia y tolerancia del tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Experiencia en vida real

*Efficacy and Tolerability Outcomes of Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Real-life Experience*

Raquel López Vime  
<https://orcid.org/0000-0001-7081-1341>  
María José Pavón Fernández  
<https://orcid.org/0000-0003-1726-9922>  
Susana Flórez Martín  
<https://orcid.org/0000-0001-9762-9195>  
Rosa Rojo López  
<https://orcid.org/0000-0002-7400-902X>

Raquel López Vime<sup>1</sup>, María José Pavón Fernández<sup>1</sup>, Susana Flórez Martín<sup>1</sup>, Rosa Rojo López<sup>2</sup>

1 Hospital Universitario Severo Ochoa Leganés, Servicio de Neumología, Madrid, España.

2 Universidad Alfonso X El Sabio, Metodología de la Investigación, Madrid, España.

AUTOR CORRESPONSAL:

Raquel López Vime, [rlvime@hotmail.es](mailto:rlvime@hotmail.es)

## Resumen

**Introducción:** la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad progresiva y crónica con muy mal pronóstico. Actualmente, existen dos fármacos para esta patología. El propósito de nuestro estudio es evaluar los efectos del tratamiento en los pacientes de una consulta en vida real.

**Métodos:** estudio de cohorte retrospectivo sin grupo control. Se recogieron pacientes que acudieron a una consulta específica de fibrosis pulmonar, entre enero del 2015 y mayo de 2021. Se evaluó la evolución de la función pulmonar antes y después del inicio de tratamiento antifibrótico, grado de disnea, efectos secundarios y mortalidad.

**Resultados:** se incluyeron 57 pacientes, de los cuales 45 recibieron pirfenidona y 12 nintedanib. El 82% fueron varones y la edad media fue de 76 años. Se realizó seguimiento durante 30 meses. El método diagnóstico más frecuente fue la tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) en un 58%. Los efectos secundarios más frecuentes fueron digestivos (38,6%). No se observó caída de la capacidad vital forzada (FVC) por encima del 10% en ningún momento del seguimiento, aunque se encontró un empeoramiento del grado de disnea. Durante el seguimiento, el 45,6% de los pacientes fallecieron.

**Conclusión:** nuestros resultados muestran que tanto pirfenidona como nintedanib son bien tolerados en la mayoría de los pacientes con FPI. Observamos una estabilidad de la función pulmonar durante el seguimiento de los pacientes que sobrevivieron.

**Palabras clave:** fibrosis pulmonar idiopática, antifibróticos, test de función pulmonar, vida real.

## Abstract

**Introduction:** idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive disease with a very poor prognosis. Two drugs are currently available for this disease. The purpose of our study is to evaluate the effects of treatment in patients in a real-life practice.

**Methods:** retrospective cohort study, without a control group. Patients attending a specific pulmonary fibrosis consultation between January 2015 and May 2021 were collected. We assessed the evolution of lung function before and after initiation of antifibrotic treatment, degree of dyspnea, side effects and mortality.

**Results:** fifty-seven patients were included, 45 received pirfenidone and 12 nintedanib. Eighty-two per cent were male and the mean age was 76 years. Follow-up was 30 months. The most frequent diagnostic method was high-resolution computed axial tomography (HRCT) in 58%. The most frequent side effects were digestive (38.6%). There was no drop in the forced vital capacity (FVC) above 10% at any time during follow-up, although a worsening of the degree of dyspnea was observed. During follow-up, 45.6% of patients died.

**Conclusion:** our results show that both pirfenidone and nintedanib are well tolerated in most patients with IPF. We observed a stability of pulmonary function during the follow-up of the surviving patients.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic agents, respiratory function tests, real-life

## Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) fue definida por consenso en el año 2000<sup>1</sup> como una forma específica de fibrosis intersticial progresiva y crónica, de causa desconocida, que ocurre en pacientes mayores, de predominio en el sexo masculino y que se limita al pulmón. Inicialmente, se consideró esta enfermedad de origen inflamatorio, pero la evidencia más reciente apunta a que se debe a una activación anormal de las células epiteliales alveolares que provocan una respuesta fibrótica que conlleva la destrucción de la arquitectura pulmonar.<sup>2</sup> Esta enfermedad se asocia con una tasa de supervivencia inferior a la que muestran muchos cánceres.<sup>3,4</sup> No obstante, se observa una gran variabilidad individual. El índice de GAP permite predecir la mortalidad de estos pacientes teniendo en cuenta datos clínicos y variables fisiológicas.<sup>5</sup> En la actualidad, existen dos fármacos que ayudan en el manejo de esta enfermedad.

En 2008, se inició el uso de pirfenidona para el tratamiento de la FPI en Japón. En 2011, se aprobó por la EMA (agencia europea del medicamento) como tratamiento antifibrótico. Dicha aprobación se basa en 2 ensayos clínicos que han demostrado disminuir la caída de la FVC, mejorar la tolerancia al ejercicio y mejorar las tasas de supervivencia (CAPACITY I y II).<sup>6</sup> Nintedanib fue diseñado inicialmente como fármaco antiangiogénico frente al cáncer. Dos estudios clínicos en fase III (INPULSIS-1 e INPULSIS 2)<sup>7</sup> investigaron la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes con diagnóstico de FPI y observaron una reducción en la caída del FVC comparado con placebo.

La aprobación en España de la pirfenidona se realizó en noviembre de 2014 y del nintedanib en noviembre del 2016. Inicialmente, la indicación de tratamiento financiado por el Ministerio de Sanidad en nuestro país incluía pacientes con diagnóstico de FPI leve-moderada, tanto pacientes candidatos a trasplante pulmonar como no candidatos, patrón no obstructivo con FVC entre el 50 y el 80%, y DLCO predicho mayor del 35%. Posteriormente, se eliminó en la indicación el límite superior de la FVC.<sup>8,9</sup> En el caso de que el paciente esté en tratamiento con anticoagulantes, se prefiere pirfenidona frente a nintedanib. Ambos fármacos presentan un grado de eficacia similar,<sup>10-12</sup> ralentizan la caída de la función pulmonar,<sup>7,13</sup> y mejoran la supervivencia,<sup>14</sup> con buena tolerabilidad.<sup>15-17</sup> Sin embargo, hasta la fecha no se han encontrado mejoras en los cuestionarios de calidad de vida tras tratamiento, dato importante puesto que hay estudios que demuestran que estos cuestionarios son un factor pronóstico independiente de mortalidad.<sup>18</sup>

El objetivo de nuestro estudio es evaluar el efecto del tratamiento antifibrótico en la función pulmonar y su tolerabilidad en el periodo de seguimiento.

## Material y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo, sin grupo control y no patrocinado, realizado en un hospital general que atiende un área de 187.762 habitantes. Se recogieron pacientes que acudieron a la consulta hospitalaria de fibrosis pulmonar entre enero de 2015 y mayo de 2021. Criterios de in-

clusión: pacientes con diagnóstico de FPI según la guía ATS/ERS/JRS/ALAT de 2018,<sup>19</sup> que tenían indicación de tratamiento financiado y que habrían recibido este tratamiento por al menos un mes.

Ninguno de los pacientes había recibido previamente tratamiento antifibrótico. Se excluyeron pacientes que no cumplieron tratamiento al menos durante el periodo de un mes.

El proceso para la recogida de datos se realizó a partir del programa de historia electrónica CGM Selene y se almacenaron en una base de datos en Excel 2016. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, comorbilidades, presencia de síndrome combinado fibrosis-enfisema (CFPE), método diagnóstico, función pulmonar, tratamiento empleado, efectos secundarios, retirada de tratamiento, fecha de fallecimiento si se produjo y causa del mismo. El diagnóstico de CFPE se estableció por informe radiológico, al ser la recogida de datos anterior a la última guía de fibrosis,<sup>20</sup> no se especificaba el porcentaje de enfisema.

La función pulmonar se midió en un pletismógrafo marca Jaeger IM Pro Vyntus. La prueba se realizaba según normativa SEPAR,<sup>21</sup> registrándose FVC en mililitros (ml) y porcentaje (%) y DLCO (%). Se consideró progresión de enfermedad el descenso de la FVC >10% o DLCO >15%.<sup>20</sup> Se obtuvieron datos al inicio de tratamiento (0M) y durante el seguimiento con respecto a la fecha de inicio del tratamiento: a los 12 meses (12M), a los 18 meses (18M) y a los 30 meses (30M).

También se analizó el grado de disnea al inicio de tratamiento y durante el seguimiento utilizando la escala de disnea modified medical research council (mMRC).

Se recogieron los efectos secundarios y la decisión de retirar el fármaco por los mismos. Se consideró daño hepático cuando las enzimas hepáticas se elevaban 5 veces por encima del límite de la normalidad. Se contabilizó en qué casos se inició un nuevo tratamiento.

Se calculó el índice GAP<sup>5</sup> como predictor pronóstico de mortalidad y las causas de fallecimiento.

## **Análisis estadístico**

Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico Stata 16.1. Se realizó una evaluación de datos perdidos y la prueba de Shapiro-Wilk para analizar normalidad de los datos. Para las variables cuantitativas se informó de la media y desviación estándar, para las variables cuantitativas discretas o cualitativas se informó de la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa.

Se evaluaron los valores de función pulmonar en los distintos periodos de tratamiento con la prueba t-student. Se evaluó la disnea antes del tratamiento, al iniciarlo y durante el seguimiento con la prueba chi-cuadrado. Se realizaron modelos de regresión de COX para determinar factores pronósticos dependientes del fallecimiento. Todas las pruebas se realizaron con un valor de significancia del 95%, considerándose estadísticamente significativo  $p \leq 0,05$ . La mortalidad se expresó con curva de Kaplan Meier.

## **Resultados**

### **Características de la población**

Se incluyeron en el estudio 57 pacientes, de los cuales 45 recibieron pirfenidona y 12 nintedanib. Los datos demográficos, comorbilidades, criterios e índice de GAP de todos los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad media era de 76 años (DE=6,68). La mayoría de los pacientes eran varones (82%) y exfumadores (63%). Se encontraron frecuentemente comorbilidades con predominio de las enfermedades cardiovasculares. El diagnóstico de reflujo gastro-esofágico se recogió a partir de los antecedentes personales de la historia clínica, pero no se realizaron pruebas específicas para su estudio.

A todos los pacientes se les realizó TACAR de tórax. En un 58%, el patrón radiológico fue típico de neumonía intersticial usual (NIU) no precisando otras pruebas complementarias diagnósticas. En los 5 pacientes que se diagnosticaron mediante broncoscopia, 3 fueron mediante biop-

sia transbronquial (BTB), dos de ellos cumplían también criterios típicos de NIU en TACAR; no existe constancia en historia clínica del motivo por el que fueron sometidos a biopsia por broncoscopia y el otro criterio de probable NIU. Los otros 2 pacientes se diagnosticaron por criobiopsia al no ser el TAC concluyente, en ambos casos el resultado de la anatomía patológica fue de NIU posible. Del total de la muestra en 12 pacientes (21%) el TACAR fue informado como CPFE. Para obtener el diagnóstico definitivo, 19 pacientes fueron remitidos a biopsia pulmonar quirúrgica. En el momento de la recogida de datos no se disponía de comité multidisciplinar en nuestro centro.

**Tabla 1.**

Datos demográficos, comorbilidades, diagnóstico y forma de presentación de la población en estudio.

Pacientes	57
Sexo, hombre/mujer	47/10 (82/18)
Edad, años	76 (DE=6,68)
<b>Historia de tabaquismo</b>	
Nunca fumador	13 (23)
Ex -fumador	36 (63)
Fumador actual	8 (14)
<b>Comorbilidades</b>	
Ninguna	17 (30)
Enfermedad cardiovascular	10 (17)
Reflujo gastro-esofágico	13 (23)
Enfermedad neoplásica	1 (2)
Presencia de FRCV	16 (28)
<b>Método diagnóstico</b>	
TACAR	33 (58)
Broncoscopia	5 (9)
Biopsia pulmonar quirúrgica	19 (33)
<b>Índice GAP</b>	
<b>Estadio II</b>	7 (12)
Pirfenidona	4
Nintedanib	3
<b>Estadio III</b>	50 (88)
Pirfenidona	41
Nintedanib	9

Los datos se presentan en números absolutos de pacientes y (%).

FRCV: factores de riesgo cardiovascular. TACAR: tomografía computarizada alta resolución. FPI: fibrosis pulmonar idiopática

Los pacientes tenían un índice de GAP elevado en el momento de su inclusión, sobre todo en los tratados por pirfenidona.

### Seguridad y tolerancia del tratamiento

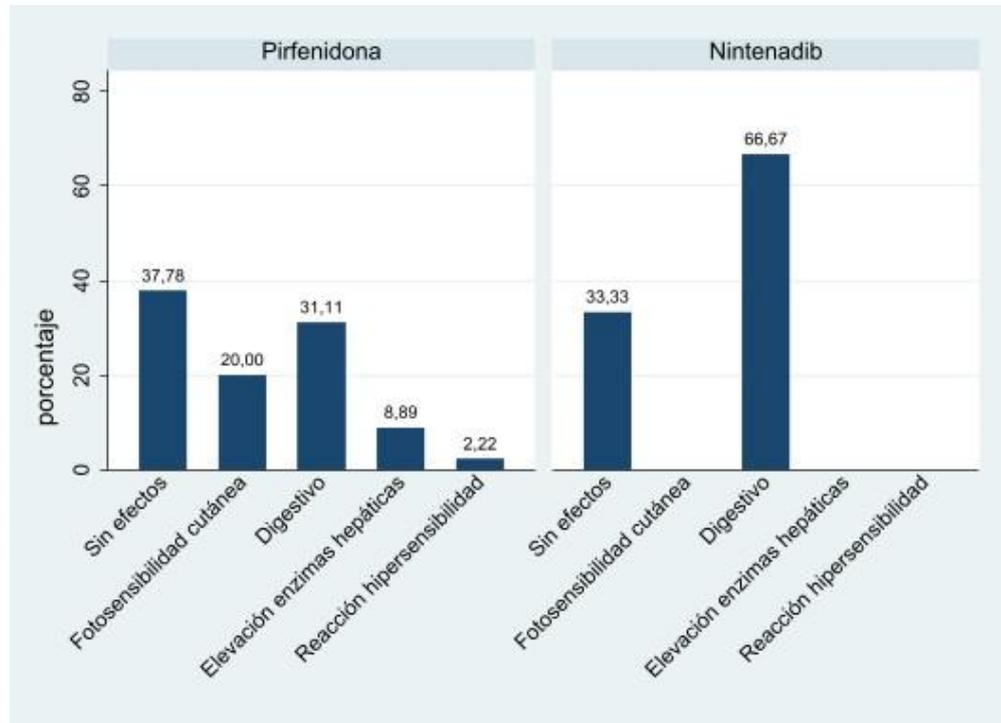
Los efectos secundarios producidos durante la administración de los tratamientos fueron los siguientes: digestivos (38,60%), fotosensibilidad cutánea (15,79%), elevación de enzimas hepáticas (7,02%) y reacción de hipersensibilidad (1,75%). El 36,84% de los pacientes no tuvieron efectos secundarios. Los efectos adversos según tratamiento con pirfenidona o nintedanib se muestran en la figura 1.

Treinta y dos pacientes (56%) sufrieron efectos secundarios que obligaron a modificar el tratamiento. En 6 pacientes hubo que reducir la dosis (4 pacientes con pirfenidona y 2 pacientes con nintedanib) con buena tolerancia posterior. En 19 se retiró el tratamiento y se cambió al otro

antifibrótico disponible. De estos 19 hubo que suspender en 5 el segundo tratamiento porque tampoco fue tolerado. En 7 pacientes se suspendió el tratamiento inicial y no se inició ningún otro tratamiento. Por tanto, se suspendió definitivamente en 12 pacientes (21%).

**Figura 1.**

Reacciones adversas de los antifibróticos



### Mortalidad

Durante el seguimiento fallecieron un 45,61% de los pacientes. Más de la mitad de estos pacientes fue por causa relacionada con la FPI. En la tabla 2 se exponen las causas de fallecimiento.

**Tabla 2.**

Causas de fallecimiento

Pacientes	26 (45,61)
FPI	14 (54)
Cardiopatía	2 (8)
Cáncer pulmón	1 (4)
Tromboembolismo pulmonar	1 (4)
Otros	8 (30)

Los datos se presentan en números absolutos de pacientes y (%).

FPI: fibrosis pulmonar idiopática.

Se valoraron factores de mal pronóstico entre los pacientes que fallecieron. No se encontró relación entre la posibilidad de fallecer y la edad, sexo, tabaquismo, comorbilidades e índice GAP. No obstante, el bajo número de la muestra obliga a analizar los datos con cautela.

### Análisis clínico-funcional

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con pirfenidona o nintendanib, ni en el valor absoluto de FVC, ni en el porcentaje de DLCO, en los pacientes que completaron cada periodo de seguimiento: 12M (p=0,29), 18M (p=0,75) y 30M (p=0,50).

Los cambios del valor absoluto medio de FVC fueron mínimos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los distintos periodos de seguimiento. Ninguno de los cambios fue superior al 10% de caída de FVC. Los valores de FVC globales y por grupos de tratamiento se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.**

Valores absolutos FVC (ml)

	Pacientes	Media	DE	95% Intervalo confianza	
0M	57	2468	592	2309	2626
Pirfenidona	45	2418	596	2237	2599
Nintedanib	12	2650	561	2293	3006
12M	53	2478	638	2302	2654
Pirfenidona	42	2431	665	2224	2638
Nintedanib	11	2660	509	2318	3002
18M	43	2476	628	2283	2669
Pirfenidona	33	2493	660	2258	2727
Nintedanib	10	2421	534	2039	2803
30M	29	2348	623	2111	2585
Pirfenidona	25	2316	637	2053	2579
Nintedanib	4	2547	561	1654	3441

0M: inicio del tratamiento. 12M: 12 meses desde inicio del tratamiento. 18M: 18 meses desde inicio del tratamiento. 30M: 30 meses desde inicio del tratamiento.

Respecto a la DLCO, tampoco se observaron caídas significativas  $\geq 15\%$  en su porcentaje respecto al teórico. No se observaron diferencias significativas entre los distintos periodos de seguimiento. Los valores de porcentaje de DLCO totales y por grupos de tratamiento se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4.**

Valores porcentaje respecto a teórico de DLCO

	Pacientes	Media	DE	95% Intervalo confianza	
0M	53	53	17.18	48.26	57.73
Pirfenidona	42	52	16.94	46.55	57.11
Nintedanib	11	57	18.21	45.21	69.68
12M	48	50	16.61	45.17	54.82
Pirfenidona	38	48	17.29	42.73	54.10
Nintedanib	10	56	12.72	46.89	65.10
18M	37	47	18.61	40.84	53.26
Pirfenidona	29	46	18.04	39.10	52.83
Nintedanib	8	51	21.37	33.13	68.86
30M	25	43	17	36.49	50.54
Pirfenidona	21	44	17.15	36.76	52.37
Nintedanib	4	38	17.43	10.25	65.74

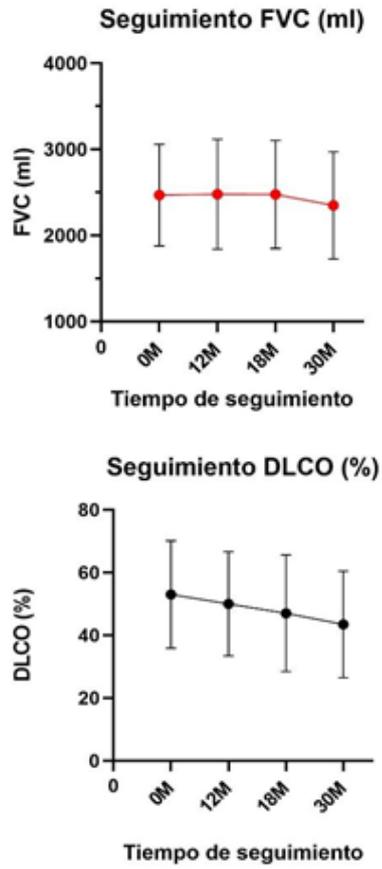
0M: inicio del tratamiento. 12M: 12 meses desde inicio del tratamiento. 18M: 18 meses desde inicio del tratamiento. 30M. 30 meses desde inicio del tratamiento.

La evolución de los datos de FVC y DLCO se muestra en la figura 2.

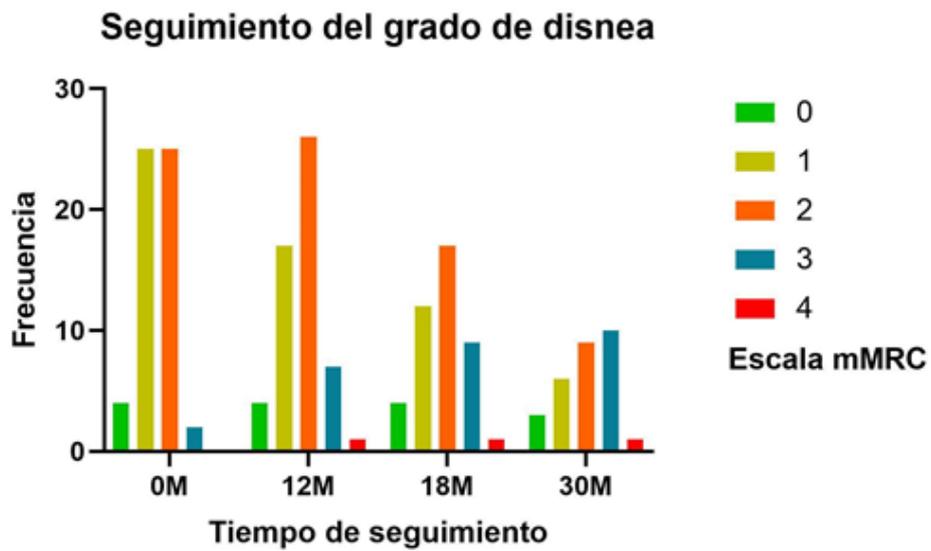
Se valoró el grado de disnea según la clasificación mMRC en todos los pacientes en cada periodo de seguimiento. Encontramos que el grado de disnea se va incrementando según avanza el seguimiento, aunque dichos hallazgos no se correlacionan con un deterioro de la FVC o DLCO. Los resultados se muestran en la figura 3.

En la figura 4 se representan los datos de supervivencia de los pacientes.

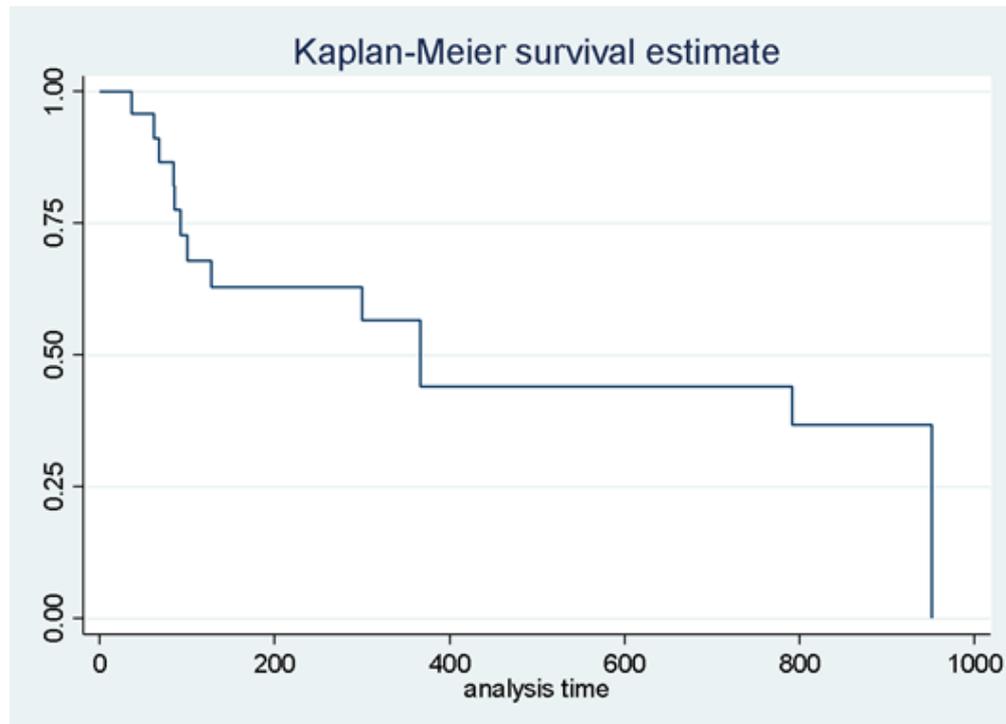
**Figura 2.**  
Evolución de la función pulmonar durante el seguimiento.



**Figura 3.**  
Grado de disnea durante el seguimiento



**Figura 4.**  
Curva de supervivencia Kaplan-Meier



## Discusión

En nuestro estudio, presentamos los datos de 57 pacientes tratados con pirfenidona y nintedanib durante un seguimiento de 30 meses, en una consulta monográfica de FPI.

Al igual que en otros estudios, la mayoría eran varones y exfumadores,<sup>22,23</sup> aunque nuestros pacientes tienen una edad media mayor en el momento del diagnóstico.

La mayoría recibieron pirfenidona ya que fue el primer tratamiento aprobado en España para FPI, estando disponible dos años antes que nintedanib.<sup>8,9</sup>

Los pacientes presentaban con frecuencia comorbilidades, siendo las más habituales los factores de riesgo cardiovascular y el reflujo gastro-esofágico, y además un índice de GAP alto en el momento del diagnóstico. Probablemente, esto se explica por la edad media más elevada y ausencia de criterios de exclusión al ser un estudio en vida real.

Aunque el método diagnóstico más frecuente fueron los hallazgos en TACAR de tórax, en nuestro estudio existe un porcentaje alto de biopsias pulmonares quirúrgicas y dos pacientes fueron diagnosticados por criobiopsia. Esto se debe a que algunos de ellos habían sido diagnosticados previamente en consultas generales antes de la publicación de la guía de FPI de 2011<sup>24</sup> y posteriormente derivados a nuestra consulta monográfica.

En cuanto al perfil de seguridad de los fármacos, inicialmente hubo que suspender el tratamiento en un 45% de los pacientes quienes fueron tratados con el otro antifibrótico disponible, por lo que solo se suspendió de forma definitiva en el 21% de los pacientes, similar a lo reportado en otros estudios.<sup>7,13,25</sup> En otros casos fue necesario reducir la dosis y se consiguió así mantener el tratamiento. El perfil de efectos secundarios fue similar a lo descrito en la literatura, los más frecuentes fueron digestivos y las alteraciones cutáneas en el caso de pirfenidona, no se observó ningún efecto secundario nuevo ni ningún evento fatal.

El escaso número de pacientes y que la mayoría fueran tratados con pirfenidona no nos permite valorar diferencias en cuanto a tolerancia y eficacia entre ambos fármacos. Nuestros pacientes tenían un índice de GAP alto en el momento de iniciar tratamiento, lo cual avala la segu-

riedad de estos fármacos en pacientes con enfermedad más avanzada que habitualmente no son incluidos en los ensayos clínicos.

En cuanto a la evolución funcional, no se observaron cambios significativos durante el seguimiento,<sup>20</sup> lo que puede indicar un entecimiento en el deterioro de la función pulmonar con tratamiento en los pacientes que sobrevivieron.<sup>26</sup>

Llama la atención en nuestro estudio que el grado de disnea empeoró durante el seguimiento, lo cual no se relaciona con un deterioro de la FVC o DLCO. Probablemente se deba a la presencia de comorbilidades asociadas y a un alto índice de GAP. La mayoría de los estudios tampoco encuentran mejoría en la calidad de vida con el tratamiento.<sup>28</sup> El estudio de Oltsmann<sup>27</sup> no encontró diferencias en la función pulmonar pero sí observó un efecto beneficioso en los síntomas de tos y disnea. Por otro lado, algunos autores identifican que el cuestionario Saint George (SGRQ) puede ser un factor pronóstico independiente en FPI.<sup>18</sup>

El fallecimiento se produjo en el 45,61% de los pacientes y la causa más frecuente fue la FPI. Dado el escaso tamaño de la muestra y que se trata de un estudio observacional y retrospectivo, no se han podido extraer datos de supervivencia global concluyentes.

No hemos identificado un valor pronóstico del índice de GAP ni de otros factores debido al escaso número de pacientes, aunque hay estudios previos que indican un mayor beneficio del tratamiento en aquellos pacientes con un índice de GAP más alto.<sup>29</sup>

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que no está exento de sesgo de selección, y no disponemos de grupo control. La muestra es heterogénea y el seguimiento desigual en el tiempo. La posibilidad de sesgo se redujo al incluir de forma consecutiva a todos los pacientes que acudieron a la consulta, sin criterios de exclusión. Además, es un estudio no patrocinado con un periodo de seguimiento superior a la mayoría de los estudios de similares características ya que son pocos los estudios en vida real que tienen un seguimiento superior a 2 años.<sup>30</sup> La estabilidad en los parámetros de la función pulmonar puede tener un sesgo de selección ya que durante el seguimiento fallecieron un 45% de los pacientes, lo que puede sobreestimar los valores de FVC.

## Conclusiones

En conclusión, nuestros resultados muestran que tanto pirfenidona como nintedanib son bien tolerados en la mayoría de los pacientes con FPI. No encontramos deterioro significativo de la función pulmonar en los pacientes que fueron tratados a lo largo del seguimiento. Nuestros pacientes tenían edad más avanzada y con mayor comorbilidad por lo que presentaban una alta mortalidad y un aumento en el grado de disnea durante el seguimiento. Serían necesarios más estudios que evaluaran la calidad de vida con el tratamiento, así como estudios de supervivencia en vida real con una duración mayor que los evaluados en ensayos clínicos.

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

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

**Contribuciones de los autores:** todos los autores hemos contribuido en el diseño, recogida de datos e interpretación. Nos hemos repartido la redacción del trabajo, pero lo hemos revisado de forma conjunta, así como la búsqueda de información y revisión bibliográfica. El trabajo estadístico ha recaído fundamentalmente en la estadística, siempre con nuestra supervisión. Puesta en común de los resultados y aprobación final entre todos los autores de la versión a publicar. Las revisiones y modificaciones posteriores que nos habéis pedido también las hemos hecho conjuntamente entre todos los autores.

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

## Referencias

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):646-64. Doi: 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
2. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;378(9807):1949-61. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
3. Cancer Facts & Figures 2019. American Cancer Society [Internet]. [Consultado 29 mar 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>
4. 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. Doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
5. Ley B, J. Ryerson C, Vittinghoff E et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med* 2012. Doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004
6. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
7. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-82. Doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
8. Ministerio de Sanidad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nintedanib. IPT:07/2022 [Internet]. [Consultado 1 Feb 2023] Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_07-2022-nintedanib.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_07-2022-nintedanib.pdf)
9. Ministerio de Sanidad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de pirfenidona. IPT:53/2016 [Internet]. [Consultado 1 Feb 2023] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/dpcs/IPT-pirfenidona-Esbriet-FPI.pdf>
10. Bargagli E, Piccioli C, Rosi E et al. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology* 2019;25(3):149-53. Doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.06.003.
11. Cerri S, Monari M, Guerrieri A et al. Real-life comparison of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A 24-month assessment. *Respir Med* 2019;159:105803. Doi: 10.1016/j.rmed.2019.105803.
12. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:18. Doi: 10.1186/s12916-016-0558-x.
13. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 29 de mayo de 2014;370(22):2083-92. Doi: 10.1056/NEJMoa1402582
14. Behr J, Prasse A, Wirtz H et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2020;56(2):1902279. Doi: 10.1183/13993003.02279-2019.
15. Kreuter M. Pirfenidone: an update on clinical trial data and insights from everyday practice. *Eur Respir Rev* 2014;23(131):111-7. Doi: 10.1183/09059180.00008513
16. Vietri L, Cameli P, Perruzza M et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience in the referral centre of Siena. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620906326. Doi: 10.1177/1753466620906326
17. Harari S, Caminati A, Poletti V et al. A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2018;95(6):433-40. Doi: 10.1159/000487711.
18. Wuyts WA, Dahlqvist C, Slabbynck H et al. Quality of Life and Healthcare Resource Use in a Real-world Patient Population with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The PROOF Registry. *Pulm Ther* 2022;8(2):181-94. Doi: 10.1007/s41030-022-00187-8
19. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):e44-68. Doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18-47. Doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
21. Normativas SEPAR [Internet]. [Consultado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.separcontenidos.es/normativasSEPAR/index.php?frameInferior=publicacionesbis&ID\\_Normativa=24&Admin=0&Idioma=Esp&ID\\_MenuPublicaciones=](https://www.separcontenidos.es/normativasSEPAR/index.php?frameInferior=publicacionesbis&ID_Normativa=24&Admin=0&Idioma=Esp&ID_MenuPublicaciones=)
22. Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020;21(1):11. Doi: 10.1186/s12931-019-1271-z.
23. Fernández-Fabrellas E, Molina-Molina M, Soriano JB et al. Demographic and clinical profile of idiopathic pulmonary fibrosis patients in Spain: the SEPAR National Registry. *Respir Res* 2019;20(1):127. Doi: 10.1186/s12931-019-1084-0
24. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):788-824. Doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
25. Cottin V, Koschel D, Günther A et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res* 2018;4(4):00084-2018. Doi: 10.1183/23120541.00084-2018
26. Skandamis A, Kani C, Markantonis SL, Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Drug Assess* 2019;8(1):55-61. Doi: 10.1080/21556660.2019.1597726
27. Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K, Träger A, Wenz H, Heussel CP, et al. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Real-Life Experience from a German Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Diseases. *Respiration* 2014;88(3):199-207. Doi: 10.1159/000363064.
28. Corral M, DeYoung K, Kong AM. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs among patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with antifibrotic medications in US-based commercial and Medicare Supplemental claims databases: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):188. Doi: 10.1186/s12890-020-01224-5.
29. Harari S, Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2015;24(137):420-7. Doi: 10.1183/16000617.0042-2015.
30. Cameli P, Refini RM, Bergantini L et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treated With Pirfenidone or Nintedanib: A Real-Life Comparison Study. *Front Mol Biosci* 2020;7:581828. Doi: 10.3389/fmolb.2020.581828



**17**  **CONGRESO**  
**ALAT**

SANTIAGO DE CHILE • *Chile* • 2024  
Julio

Nuevos desafíos,  
nuevas esperanzas  
¡Latinoamérica inspira!

#ALAT2024 #LatinoaméricaInspira



Nos vemos en

*Chile*

 **ALAT**

**2024**

La voz científica de la Salud Respiratoria latinoamericana



**¡Toda América Latina unida en ALAT!**

RECIBIDO:  
12 abril 2023  
ACEPTADO:  
17 agosto 2023

# Identificación de micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido por el método molecular Genotype<sup>®</sup> Mycobacterium CM

*Identification of Fast-Growing Non-Pigmented Mycobacteria by the Genotype<sup>®</sup> Mycobacterium CM Molecular Method*

Misleidis Sardiñas Aragón<sup>1</sup>, Grechen Caridad García León<sup>1</sup>, María Rosarys Martínez Romero<sup>1</sup>, Raúl Díaz Rodríguez<sup>1</sup>, Lilián María Mederos Cuervo<sup>1</sup>

Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis, Lepra y Micobacterias, Centro Colaborador OPS/OMS. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) La Habana, Cuba.

AUTOR CORRESPONSAL:

Misleidis Sardiñas Aragón, [misle@ipk.sld.cu](mailto:misle@ipk.sld.cu)

**Abreviaturas:** MNT: micobacterias no tuberculosas, MNPCR: micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido, PVVIH: personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana, MCR: micobacterias de crecimiento rápido, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## Resumen

**Introducción:** las micobacterias no tuberculosas (MNT) forman un grupo heterogéneo de microorganismos que pueden provocar infección en humanos. Las micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido (MNPCR) tienen interés clínico debido al número creciente de pacientes infectados por estas y a la dificultad del tratamiento. Dentro de ese grupo se reconocen como patógeno potencial *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium chelonae*. Estas especies han sido aisladas tanto de infecciones pulmonares como extrapulmonares. **Objetivo:** el objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de aislamiento de especies micobacterianas de crecimiento rápido no pigmentadas, a partir de muestras clínicas utilizando la técnica molecular diagnóstica GenoType<sup>®</sup> Mycobacterium CM. **Material y Método:** se analizaron 249 aislados de micobacterias no tuberculosas obtenidos a partir de muestras pulmonares y extrapulmonares procedentes de pacientes sintomáticos en el período enero 2018-diciembre 2022. Para la identificación de especies se utilizó la técnica molecular GenoType<sup>®</sup> Mycobacterium CM. **Resultados:** se obtuvieron 77 (30,9%) aislamientos de especies no pigmentadas de crecimiento rápido. Estas fueron identificadas en orden decreciente: *Mycobacterium fortuitum* 65 (84,4%), *Mycobacterium abscessus* 9 (11,6%) y *Mycobacterium chelonae* 3 (4%). **Conclusiones:** los resultados reafirman que la especie *Mycobacterium fortuitum* es la responsable de la mayor parte de las infecciones causadas por micobacterias de rápido crecimiento en humanos. La técnica diagnóstica GenoType<sup>®</sup> Mycobacterium CM es una herramienta útil para la identificación rápida de micobacterias con resultados precisos en menor tiempo, logra acortar significativamente el tiempo diagnóstico y permite la aplicación temprana del tratamiento específico, lo que evita la diseminación de la infección.

**Palabras claves:** micobacterias no tuberculosas, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, GenoType® *Mycobacterium* CM.

## Abstract

**Introduction:** non-tuberculous mycobacteria (NTM) form a heterogeneous group of microorganisms that can cause infection in humans. Fast-growing non-pigmented mycobacteria (MNPCR) are of clinical interest due to the increasing number of patients infected by them and the difficulty of treatment. Within this group, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* are recognized as potential pathogens; these species have been isolated from both pulmonary and extrapulmonary infections. **Objective:** the objective of this work is to find the frequency of isolation of fast-growing non-pigmented mycobacterial species, specifically the *Mycobacterium fortuitum* complex, from clinical samples using the GenoType® *Mycobacterium* CM diagnostic molecular technique. **Material and Method:** 249 isolates of non-tuberculous mycobacteria obtained from pulmonary and extrapulmonary samples from symptomatic patients in the period January 2018-December 2022 were analyzed. The GenoType® *Mycobacterium* CM molecular technique was used to identify the species. **Results:** 77 (30.9%) isolates of fast-growing non-pigmented species were obtained, these were identified in decreasing order: *Mycobacterium fortuitum* 65 (84.41%), *Mycobacterium abscessus* 9 (11.68%) and *Mycobacterium chelonae* 3 (4%). **Conclusions:** the results reaffirm that the *Mycobacterium fortuitum* complex is responsible for most infections caused by fast-growing mycobacteria in humans. The GenoType® *Mycobacterium* CM diagnostic technique is a useful tool for the rapid identification of mycobacteria; it provides accurate results in less time, significantly shortening the diagnostic time, it allows the early application of specific treatment, thus avoiding the spread of infection.

**Keywords:** Non-tuberculous mycobacteria, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, GenoType® *Mycobacterium* CM.

## Introducción

Dentro del género *Mycobacterium*, la incidencia de micobacterias no tuberculosas (MNT) asociadas a diferentes patologías pulmonares y extrapulmonares cada vez es mayor. Las MNT están ampliamente distribuidas en la naturaleza; agua, suelo y animales. Dentro de ellas, las micobacterias de crecimiento rápido (MCR) aproximadamente son la mitad de las especies descritas, y el grupo conformado por especies no pigmentadas conforma el mayor porcentaje de aislamiento. El espectro de infecciones causadas por MCR es enormemente amplio e incluye numerosos síndromes clínicos como son: infecciones respiratorias, piel y partes blandas, infecciones asociadas a biomateriales y otras; cada una de ellas plantea problemas terapéuticos específicos.<sup>1,2</sup>

Llama la atención el importante aumento de las infecciones causadas por estos organismos, tanto localizadas como diseminadas, incluso pseudo brotes en instituciones de salud. Este incremento se presenta principalmente en pacientes con factores de riesgo; VIH+, onco-hematológicos, receptores de trasplantes, patologías crónicas como la EPOC, fibrosis quística y otras. Este tipo de paciente también es propenso a desarrollar coinfección entre *Mycobacterium tuberculosis* y otras especies no tuberculosas.<sup>3,4</sup>

Las especies más representativas de este grupo en cuanto a su relevancia clínica son: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium abscessus*. Sin embargo, gracias al desarrollo de técnicas analíticas como la espectrometría de masas, se han descrito otras

especies pertenecientes al complejo *Mycobacterium fortuitum* capaces de causar enfermedades humanas: *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. mucogenicum*, *M. senegalese*, *M. mageritense*, *M. septicum*, *M. alvei*, *M. houstonense*, *M. boenickei*, *M. conceptionense*, *M. porcinum*, *M. neworleansense*, *M. brisbanense* y *M. setense*.<sup>5,6</sup>

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de aislamiento de especies micobacterianas de crecimiento rápido no pigmentadas, a partir de muestras clínicas utilizando la técnica molecular diagnóstica GenoType® *Mycobacterium* CM.

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el cual se analizaron 249 aislados de MNT obtenidos en la sección de diagnóstico del Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis/Lepra/Micobacterias, Centro Colaborador OPS/OMS del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), y otros aislados enviados para su identificación de los laboratorios de TB de los Centros Provinciales de Higiene, Epidemiología y Microbiología (CPHEM) del país. En el período entre enero 2018-diciembre 2022. Para su identificación, se utilizó la técnica molecular GenoType® *Mycobacterium* CM (Hain Lifescience GmbH), siguiendo las instrucciones del fabricante.<sup>7</sup>

Los aislamientos de MNT analizados cumplieron con los criterios establecidos por la American Thoracic Society para el diagnóstico de enfermedad pulmonar y extrapulmonar por MNT.<sup>8</sup>

**Muestra pulmonar:**

- Esputo: dos o más cultivos (+)
- Aspirado bronquial: cultivo (+) o baciloscopia (+)

**Muestra extrapulmonar:**

- Biopsia: cultivo (+)
- Muestras estériles (líquidos corporales): cultivo (+)
- Otras: cultivo (+)

La transportación y traslado de los aislados procedentes de los CPHEM cumplió con las normas de bioseguridad establecidas para los laboratorios de micobacteriología.<sup>9, 10</sup>

## Aspectos éticos

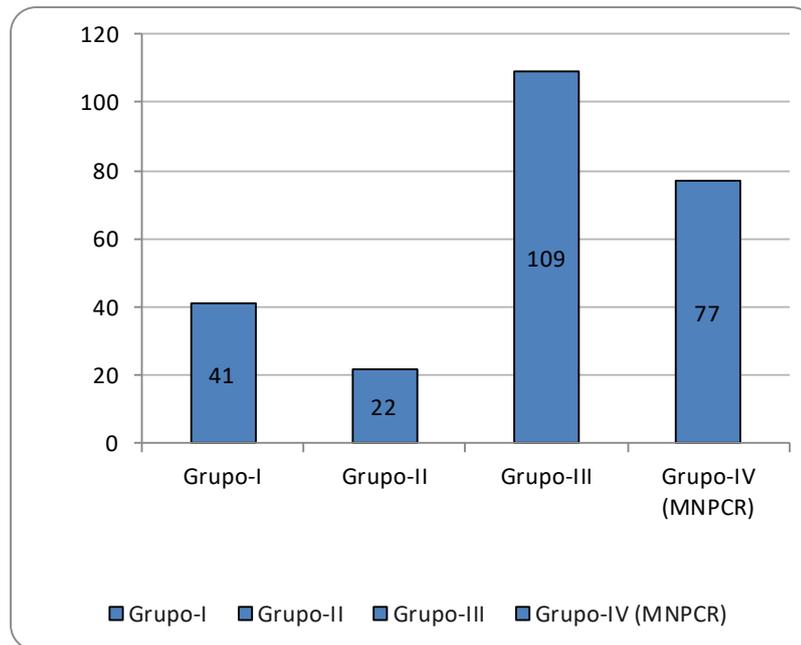
Por el tipo de estudio que se realizó, no se requirió de consentimiento informado de los pacientes involucrados en esta investigación. El trabajo se llevó a cabo en cabinas de bioseguridad clase II, según las normas y procedimientos del laboratorio para el trabajo con micobacterias. Los nombres de los pacientes involucrados se mantuvieron de manera confidencial. No hubo conflicto de intereses entre los autores. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por la Comisión Científica Especializada de Microbiología y el Comité de Ética de Investigación-IPK.

## Resultados

La figura 1 muestra los resultados de todos los aislamientos de MNT obtenidos durante este período según clasificación de Runyon. Como se puede observar, los grupos predominantes fueron el Grupo III y el Grupo IV, específicamente las MNPCR.

Figura 1.

Muestra los resultados obtenidos según clasificación de Runyon.



En la tabla 1 se observan los resultados obtenidos mediante la utilización de la prueba molecular diagnóstica GenoType® Mycobacterium CM para la identificación de MNPCR. El mayor porcentaje correspondió a las especies *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium abscessus*, especies pertenecientes al Grupo IV según clasificación descrita por Runyon.

Tabla 1.

Muestra los resultados obtenidos en la identificación molecular mediante el ensayo GenoType® Mycobacterium CM de los aislados de MNPCR.

Mycobacterium GenoType CM	Nº	(%)	Patrón de bandas
<i>M. fortuitum</i>	65	84.4	1,2,3,7,14
<i>M. abscessus</i>	9	11.7	1,2,3,5,6,10
<i>M. chelonae</i>	3	3.9	1,2,3,5,10
<b>Total</b>	<b>77</b>		

## Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio reafirman la presencia de especies micobacterianas pertenecientes a todos los grupos, según clasificación descrita por Ernest H. Runyon. Dentro de las especies de crecimiento lento, el Grupo III fue el más representativo. De las especies de crecimiento rápido pertenecientes al Grupo IV, las más representativas fueron las especies no pigmentadas; dentro de estas *Mycobacterium fortuitum* fue más predominante. Ambos resultados concuerdan con los descritos en la literatura científica revisada. Las infecciones por MNPCR seguirán siendo un desafío inherente para los médicos por las dificultades que presentan para el diagnóstico y tratamiento.<sup>11,12</sup>

Se debe señalar que del total de aislamientos de MNT, la mayoría eran procedentes de PV-VIH. Durante las últimas tres décadas se ha observado un notable incremento de las infecciones causadas por MCR, tanto localizadas como diseminadas, así como de los brotes nosocomiales provocados por contaminación de equipos médicos; este aumento está también asociado al

desarrollo de la mesoterapia. El cultivo e identificación de estas especies son requisitos imprescindibles para el diagnóstico. La tinción clásica de Ziehl-Neelsen es la recomendada, por cuanto la técnica de fluorescencia con auramina es negativa en el 30% de las MCR. La identificación taxonómica se realiza mediante técnicas fenotípicas, bioquímicas, analíticas y moleculares.<sup>11,13</sup>

El curso clínico y radiológico de estas infecciones, si son pulmonares, es muy similar al de la TB, evolucionando en la mayoría de los pacientes de forma crónica y lentamente progresiva. No obstante, en algunos casos, las lesiones pueden permanecer estables por periodos prolongados de tiempo, la resolución espontánea no ocurre y, en algunos casos, la curación de estas suele requerir la escisión quirúrgica. Desde el punto de vista clínico, las especies patógenas oportunistas, entre las que se encuentran las MCR, se consideran oportunistas mayores u oportunistas menores según la mayor o menor incidencia en enfermedad humana.<sup>12,14</sup>

A pesar de este resurgir de las MCR como patógenas emergentes, para considerar la posible patogenidad de una determinada especie es preciso cumplir con los criterios de la American Thoracic Society tanto para el diagnóstico de enfermedad por MNT pulmonar o extrapulmonar.<sup>8</sup> Además, se deben constatar los datos clínicos del paciente, la fuente de aislamiento y las características microbiológicas del cultivo. También, es importante considerar la evolución del paciente tras el tratamiento específico. El tratamiento para las micobacterias de crecimiento rápido difiere del de la TB, incluso del de otras micobacteriosis debido a la variable sensibilidad in vitro de este grupo. Estas pueden ser sensibles a antimicrobianos de amplio espectro.<sup>14,15</sup> Incluye la administración de antibióticos de acuerdo con los patrones de sensibilidad y la actuación quirúrgica en el caso de linfadenitis, infecciones de la piel y tejidos blandos. La elección de un tratamiento varía en función de tres factores principales: la presentación clínica (pulmonar o extrapulmonar), la especie micobacteriana responsable de la infección y el estado inmunológico del paciente. Esto ha permitido orientar al clínico a seleccionar una terapia empírica.<sup>13-15</sup>

La especie *Mycobacterium fortuitum* es responsable de la mayor parte de las infecciones causadas por MNPCR. Sin embargo, muy pocos son los reportes de estas especies como patógenos potenciales en piel, tejidos blandos u otros; no porque no se produzcan sino porque los especialistas no asocian estos casos a este tipo de infección micobacteriana.<sup>12</sup>

Recientemente, Kumar et al. reportaron en un estudio de 475 aislados de MNT, procedentes de biopsias de piel y tejidos blandos, que la MNPCR aislada con mayor frecuencia fue *M. abscessus* 184 (38,7%), seguida por *M. fortuitum* 150 (31,5%) y *M. chelonae* con 72 (15%). Otros estudios también han documentado la aparición de estas especies asociadas a infecciones postquirúrgicas, debido a instrumentación contaminada.<sup>16-19</sup>

En Cuba, se ha implementado el uso de las técnicas moleculares diagnósticas (Genotype® *Mycobacterium* CM/AS) para la identificación de MNT. En el primer trabajo, se estudiaron 73 aislados de micobacterias no tuberculosas procedentes de muestras pulmonares recibidas de unidades de salud ubicadas en varias provincias del país. Los resultados mostraron que las especies pertenecientes al complejo *Mycobacterium avium intracellulare* y *Mycobacterium fortuitum* fueron las que tuvieron mayor frecuencia de aislamiento con 33 (45,2%) y 26 (35,6%), respectivamente. Además, se demostró que GenoType® *Mycobacterium* CM y GenoType® *Mycobacterium* AS son herramientas adecuadas (rápidas, sensibles y operativas) para la identificación de especies de MNT. Más recientemente, otro estudio fue realizado aplicando la técnica molecular GenoType® *Mycobacterium* CM, con el objetivo de identificar y diferenciar las especies pertenecientes al complejo *Mycobacterium avium*. En este estudio, se analizaron 217 aislados de MNT procedentes de pacientes sintomáticos respiratorios.

De estos, se obtuvieron 91 (42%) aislados, 34 (37,4%) *Mycobacterium avium* y 57 (62,6%) *Mycobacterium intracellulare*. Del total de aislamientos obtenidos, 50 procedían de PVVIH, lo que reafirma que los pacientes que por diversas causas presenten algún tipo de deterioro en su barrera inmunológica son más susceptibles a este tipo de infecciones.<sup>21-23</sup>

El empleo de técnicas moleculares para la identificación de MNT ha logrado acortar significativamente el tiempo diagnóstico. Un ejemplo de estas son el GenoType® *Mycobacterium* CM

y Genotype® Mycobacterium AS, con las cuales se han obtenido resultados muy precisos.<sup>21</sup> Recientemente, se realizó un estudio donde se emplearon estas técnicas para la identificación de MCR comparadas con espectrometría de masas (MALDI-TOFMS) y secuenciación parcial del gen *rpoB* con análisis filogenético como método de referencia. Este estudio reafirmó que con la aplicación de la técnica Genotype® Mycobacterium CM se obtuvo una buena identificación y diferenciación de las especies pertenecientes al complejo *Mycobacterium fortuitum*.<sup>24</sup>

## Conclusiones

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que casi un tercio de las micobacterias no tuberculosas aisladas corresponden a especies micobacterianas de crecimiento rápido no pigmentadas (MNPCR) pertenecientes al Grupo IV y, de estas, la especie que tiene mayor porcentaje de aislamiento fue *Mycobacterium fortuitum*, lo que concuerda con otros estudios. Las infecciones por MNPCR seguirán siendo un desafío inherente para los médicos por las dificultades que presentan para el diagnóstico y tratamiento. La sospecha clínica temprana es muy necesaria junto con la utilización de técnicas moleculares diagnósticas de mayor sensibilidad, que implicaría mayor oportunidad de aplicar tempranamente el tratamiento específico y evitaría así la diseminación de la infección, sobre todo en los grupos de riesgo.

**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.

**Contribución de los autores:** MSA: conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, software, redacción de borrador original, revisión y edición. GCGL: metodología, software, redacción, revisión y edición. MRMR: redacción, revisión y edición. RDR: redacción, revisión y edición. LMMC: conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, software, redacción de borrador original, revisión y edición.

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

## Referencias

1. García-Martos P, García-Agudo L. Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(4):192–200. Doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.017
2. Carrillo-Quintero D, Bolaños-Rivero M, Hernández-Cabrera M, Cañas-Hernández F. Aislamiento de micobacterias de crecimiento rápido a partir de muestras de piel y tejidos blandos. Una etiología a tener en cuenta. *Cartas científicas. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(10):689–696. Doi: 10.1016/j.eimc.2014.03.005
3. Soto-Arquínigo L, Manuel García-Pareja M, Eduardo Gotuzzo-Herencia E, Legua-Leiva P, Sánchez-Herrera M. Coinfección por *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium tuberculosis* en abscesos esplénicos en un paciente con VIH. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2017; 34(2):328–31.
4. Gino Patrón-Ordóñez G, Llanos-Tejada F, Dayanne Benítez-Gamboa D, Espinoza-Chiong C. Coinfección por *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente con síndrome de cushing exógeno y otras comorbilidades. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2020; 37(4):762–6.
5. Ahmed I, Jabeen K, Hasan R. Identification of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens at a tertiary care hospital: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013; 13:493. Doi: 10.1186/1471-2334-13-493.
6. Guerrero I, Lidia García-Agudo L, Galán F, García-Martos P. Diferenciación de especies del complejo *Mycobacterium fortuitum* mediante espectrometría de masas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(1):66–69. Doi: 10.1016/j.eimc.2014.04.015.
7. Genotype Mycobacterium CM VER 2.0. [Internet]. [Consultado 15 Mar 2023]. Disponible en: [www.hain-lifescience.de](http://www.hain-lifescience.de)
8. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:S1–S25. Doi: 10.1164/ajrccm.156.2.atsstatemen
9. OPS. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis. Normas y Guía Técnica, Módulo 3: Toma y transporte de muestras de esputo – PAHO. 2008. [Internet]. [Consultado 15 Mar 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/18616>
10. Díaz A, Scappaticcio A. Guía de Bioseguridad en el diagnóstico de tuberculosis para laboratorios. Documentos técnicos para el laboratorio clínico. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia, Instituto de Salud Pública de Chile. 2017. [Internet]. [Consultado 15 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Gu%C3%ADa%20de%20Bioseguridad%20para%20el%20Diagn%C3%B3stico%20de%20TBC.pdf>
11. Rivera-Olivero IA, Guevara A, Escalona A et al. Infecciones en tejidos blandos por micobacterias no tuberculosas secundarias a mesoterapia. ¿Cuánto vale la belleza? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(5):302–6.

12. Martínez González S, Cano Cortés A, Sota Yoldic LA. Micobacterias no tuberculosas. ¿Una amenaza emergente? Arch Bronco neumol 2017; 53(10):554–560. Doi: 10.1016/j.arbres.2017.02.014
13. Galván L, López GP, Suárez D et al. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes con aislamiento de *Mycobacterium fortuitum* en muestras respiratorias. Rev Clin Esp 2015;215 (Espec Congr):510.
14. Jaime Esteban J, Navas E. Tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018; 36(9):586–592. Doi: 10.1016/j.eimc.2017.10.008.
15. García-Coca M, Rodríguez-Sevilla G, Muñoz-Egea MC, Perez-Jorge C, Carrasco-Anton N, Jaime-Esteban J. Historical evolution of the diseases caused by non-pigmented rapidly growing mycobacteria in a University Hospital. Rev Esp Quimioter 2019; 32(5): 451-457.
16. Kumar C, Shrivastava K, Singh A, Chauhan V, Varma-Basi M. Skin and Soft-Tissue Infections Due to Rapidly Growing Mycobacteria: An Overview. Int J Mycobacteriol 2021;10(3):293-300. Doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_110\_21.
17. Martínez-López AB, Álvarez-Blanco O, Ruíz Serrano MJ, Morales-San José MD, Luque de Pablos A. *Mycobacterium fortuitum* como causa de infección del orificio del catéter de diálisis peritoneal. Caso clínico y revisión de la literatura. Nefrología 2015;35(6):582–590.
18. Sosa Campos LE, Silva Arellano AI, Rivera Martínez E. Infección por *Mycobacterium fortuitum* en cirugía plástica. Tratamiento exitoso con claritromicina y levofloxacino durante 12 semanas. Enf Inf Microbiol 2019; 39(4):123-128.
19. Patrón Ordoñez G, Llanos Tejada F, Benites Gamboa D, Espinoza Chiong C. Coinfección por *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente con síndrome de Cushing exógeno y otras comorbilidades. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2020;37(4):762-6. Doi: 10.17843/rpmesp.2020.374.5296
20. Büchler AC, Lazarevic V, Gaia N et al. *Mycobacterium chelonae* Infection Identified by Metagenomic Next-Generation Sequencing as the Probable Cause of Acute Contained Rupture of a Biological Composite Graft—A Case Report. Int J Mol Sci 2021;23(1):381. Doi: 10.3390/ijms23010381.
21. Sardiñas Aragón M, Mederos Cuervo LM, García León G, Martínez Romero MR, Lemus Molina D, Díaz Rodríguez R. Identificación rápida de Micobacterias no tuberculosas en Cuba por las técnicas GenoType *Mycobacterium* CM/AS. Neumol Cir Torax 2019; 78 (3): 290-295. Doi: 10.35366/NT193E.
22. Sardiñas Aragón M, Mederos Cuervo LM, García León G, Martínez Romero MR. Identificación rápida del Complejo *Mycobacterium avium* a partir de aislados utilizando Genotype *Mycobacterium* CM. Convención de Salud 2022. [Internet]. [Consultado 15 Mar 2023]. Disponible en: <https://convencionsalud.sld.cu>
23. Mederos LM, Sardiñas M, García G, Martínez MR, Díaz R. Identificación de especies micobacterianas ambientales u oportunistas en pacientes sintomáticos y con VIH/sida. Salud (i) Ciencia 2020; 24:12-18.
24. Costa-Alcalde JJ, Barbeito-Castiñeiras G, González-Alba JM, Aguilera A, Galán JC, Pérez-del-Molino ML. Comparative evaluation of the identification of rapidly growing non-tuberculous mycobacteria by mass spectrometry (MALDI-TOF MS), GenoType *Mycobacterium* CM/AS assay and partial sequencing of the rpoβ gene with phylogenetic analysis as a reference method. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed) 2019; 37(3):160-166. Doi: 10.1016/j.eimc.2018.04.012.



RECIBIDO:  
5 julio 2023  
ACEPTADO:  
18 agosto 2023

# Cambios en el índice de stress y presión inspiratoria pico posterior a neumoperitoneo en colecistectomía laparoscópica

*Changes in Stress Index and Peak Inspiratory Pressure after Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy*

José Manuel Araiza Sánchez<sup>1</sup>, Juan José Espinoza Espinosa<sup>1</sup>,  
Héctor Nova Félix<sup>1</sup>, Eulalia Fernández Vallín<sup>2</sup>

José Manuel Araiza Sánchez  
<https://orcid.org/0009-0003-9574-7667>  
Juan José Espinoza Espinosa  
<https://orcid.org/0009-0004-4144-8407>  
Héctor Nova Félix  
<https://orcid.org/0009-0005-5290-1382>  
Eulalia Fernández Vallín  
<https://orcid.org/0009-0004-5902-5314>

1. Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", ISSSTE, Anestesiología, Ciudad de México, México
2. Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Farmacología, Ciudad de México, México

AUTOR CORRESPONSAL:

José Manuel Araiza Sánchez, [manuelmangore@gmail.com](mailto:manuelmangore@gmail.com)

## Resumen

**Introducción:** es bien sabido que el neumoperitoneo en cirugía laparoscópica afecta tanto al sistema cardiovascular como al sistema respiratorio, pero no se entiende por completo el grado en el que debemos modificar los parámetros ventilatorios para minimizar las complicaciones debido a la insuflación del neumoperitoneo. Estos cambios incluyen disminución de la distensibilidad y mayores presiones inspiratorias pico.

**Metodología:** tomamos los datos de 18 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica y documentamos los cambios en las presiones de la vía aérea e índice de stress (IS) antes y después del inicio del neumoperitoneo; iniciando con un IS = 1, posteriormente usando Prism y SPSS, procesamos los datos a través de una Prueba T para un intervalo de confianza (IC) del 95%.

**Resultados:** los 18 pacientes reportaron un cambio significativo en la presión de la vía aérea ( $p < 0.005$ ) cuando se compararon antes y después del neumoperitoneo con los mismos parámetros ventilatorios al inicio de la anestesia.

**Palabras clave:** stress index, presión inspiratoria pico, neumoperitoneo, laparoscópica, ventilación protectora.

## Abstract

**Background:** it is well known that pneumoperitoneum in laparoscopic surgery affects both cardiovascular and respiratory system, but it is not fully understood yet the degree in which we have to make changes in the ventilatory settings to minimize the complications due to insufflation of peritoneum, changes including impaired compliance and higher peak inspiratory pressures.

**Methods:** we collected data from 18 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy and recorded changes in the airway peak inspiratory pressure and stress index before and after the beginning of pneumoperitoneum, starting at a Stress Index =1, then using Prism and SPSS, we ran the data through a T. Test for confidence intervals (CI) 95%.

**Results:** all 18 patients reported a significant shift in the airway pressures ( $p < 0.005$ ) and stress index when comparing them before and after pneumoperitoneum, with the same ventilatory settings.

**Key words:** stress index, peak inspiratory pressure, pneumoperitoneum, laparoscopic, protective ventilation.

## Introducción

Cuando nos referimos a ventilación protectora, inicialmente pensamos en los parámetros tradicionales de  $P_{plat} < 25$  mmHg y un  $V_t$  6 ml/kg por peso predicho (PBW).<sup>1</sup> Sin embargo, a través de los años, ha surgido nueva evidencia que apunta a que estos factores no son lo suficientemente precisos para acertadamente mejorar la mortalidad en el paciente que es sometido a ventilación por presión positiva (VPP). Por lo tanto, se han desarrollado nuevos indicadores, incluyendo la driving pressure (DP), poder mecánico (MP) y el índice de stress (IS).

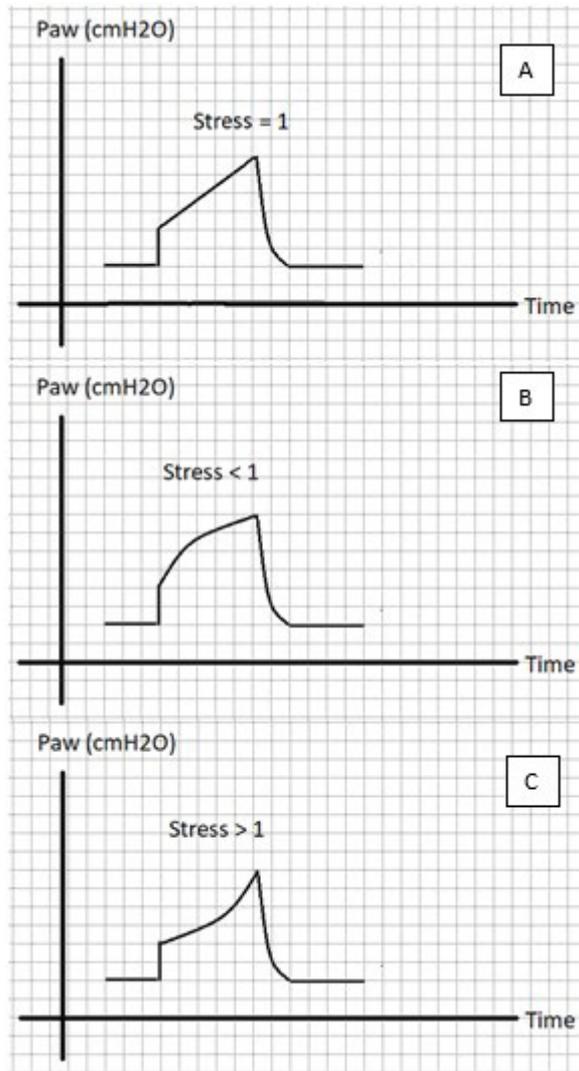
El índice de stress puede ser valorado de forma confiable analizando visualmente la curva de presión-tiempo en el ventilador, traduciendo la morfología de la curva a un número, ya sea  $< 1$ ,  $1$  o  $> 1$ , indicando colapso alveolar, reclutamiento alveolar adecuado o sobredistensión, respectivamente (Figura 1). Un IS adecuado puede mostrar mejoría en la dinámica ventilatoria y reducir el daño pulmonar asociado al ventilador (VILI por sus siglas en inglés) en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS por sus siglas en inglés).<sup>1</sup> Por lo tanto, podemos tratar de alcanzar un PEEP y  $V_t$  para conseguir una ventilación no deletérea para un valor de  $IS = 1$ .<sup>2</sup>

En el caso de los pacientes que son sometidos a neumoperitoneo, las presiones pulmonares se afectan de manera que se disminuye la distensibilidad, lo que aumenta la resistencia de la caja torácica y promueve el colapso alveolar.<sup>3</sup> Por lo tanto, los cambios en la  $P_{peak}$  e IS pueden verse después del neumoperitoneo, lo que hace necesario el ajustar de los parámetros ventilatorios para recobrar la ventilación protectora.

Escogimos como procedimiento la colecistectomía laparoscópica debido a que la posición durante el procedimiento suele ser menos deletérea hacia la función pulmonar comparado con la cirugía laparoscópica pélvica, aunque se ha reportado que la posición de Trendelenburg no afecta significativamente la dinámica ventilatoria durante cirugía laparoscópica.<sup>4</sup>

**Figura 1.**

Representación de las diferentes morfologías de la curva de Paw según su Stress Index, donde: A muestra un SI = 1 como una curva rectificadora ascendente; B muestra un SI < 1 como una curva cóncava ascendente; y C representa un SI > 1 como una curva convexa descendente.



## Material y métodos

Este estudio observacional se presentó y aprobó por el Comité de Enseñanza e Investigación del Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro” en octubre de 2022, los datos fueron recolectados desde noviembre de 2022 a febrero de 2023.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes bajo anestesia general e intubados, pacientes de 18 a 60 años de edad, pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, previo consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes pediátricos, pacientes con enfermedad pulmonar preexistente (p.ej. EPOC, asma, fibrosis pulmonar).

La mayoría de los pacientes estudiados fueron de sexo femenino (17, 94,44% femenino; 1, 5,55% masculino). Un paciente (5,55%) contaba con antecedente de tabaquismo intenso, sin diagnóstico de enfermedad pulmonar y con una espirometría en rangos normales, por lo tanto, fue incluido en el estudio. La edad promedio fue de 55 años (25 – 85 años).

## Anestesia y manejo del ventilador

Se realizó inducción anestésica con fentanil a una dosis de 4 mcg/kg, lidocaína intravenosa a dosis de 1 mg/kg, propofol a dosis 2 mg/kg y como bloqueador neuromuscular se usaron besilato de cisatracurio a dosis 0,1 mg/kg o bromuro de rocuronio a dosis 0,8 mg/kg dependiendo de las características y antecedentes de los pacientes o del criterio del adscrito en anestesiología; no se reportaron complicaciones o incidentes durante el procedimiento de intubación en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.

Posteriormente, se conectó al paciente a la máquina de anestesia (Dräger Fabius® Plus e Infinity® Empowered; Dräger Medical, Lübeck, Germany) y se programaron parámetros ventilatorios de protección a Vt 6 ml/kg PBW, frecuencia respiratoria de 16 a 18 rpm dependiendo de los niveles de EtCO<sub>2</sub>, I:E 1:2 – 1:2.5, tiempo inspiratorio >1 s, PEEP para mantener un IS = 1 en la curva presión-tiempo antes del inicio del neumoperitoneo.<sup>4-7</sup>

Se usó sevoflurano para el mantenimiento de la anestesia con un CAM 0,9 a 1,1. En todos los casos, sin complicaciones reportadas en el transanestésico, sin uso de maniobras de reclutamiento reportadas ni uso de aminas para mantener presión perfusoria en ninguno de los casos; todos los pacientes fueron extubados posterior a la cirugía sin complicaciones reportadas en el área de recuperación.

## Análisis estadístico

Los valores usados en el estudio fueron índice de stress antes y después del neumoperitoneo, y Ppeak antes y después del neumoperitoneo. La información fue recopilada en Excel (Microsoft Office® 2016), para posteriormente ser analizada en Prisma y SPSS, para luego ser analizada por una Prueba T para un IC 95%.

## Resultados

Al final de la recolección, fueron seleccionados 18 pacientes (n = 18).

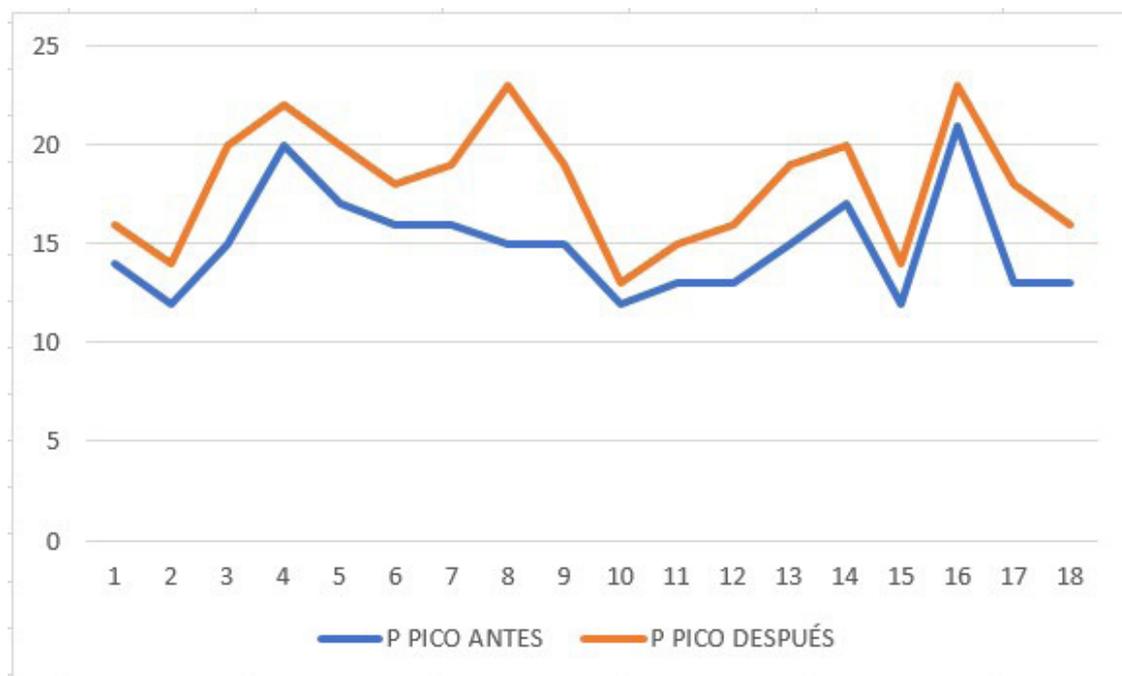
Para determinar la población de estudio necesaria para un IC 95%, se usó la fórmula de muestreo aleatorizado simple, con un mínimo de n = 12 requerido.

Comparando el índice de stress antes y después del neumoperitoneo, encontramos diferencias significativas entre los dos valores ( $p < 0.005$ ), en los cuales los 18 participantes tuvieron un cambio del índice de stress de =1 a < 1 posterior al inicio del neumoperitoneo. De igual forma, encontramos que la Ppeak antes del neumoperitoneo fue de  $14,9444 \pm 0,7$  y después del neumoperitoneo fue  $18,055 \pm 1,41$  con diferencias significativas entre las dos mediciones ( $p < 0.005$ ) (Figura 2).

Estos resultados son consistentes con estudios previos reportados, por ejemplo, Seoung et al. reportaron un cambio significativo en la distensibilidad dinámica y presión inspiratoria pico después del neumoperitoneo, la cual no fue afectada por la posición en Trendelenburg.<sup>4</sup> Resultados similares fueron reportados por Hemmerling et al. referentes al cambio en la presión inspiratoria pico posterior al neumoperitoneo.<sup>13</sup>

Las limitaciones de este estudio incluyen el escoger el momento adecuado para registrar el valor de IS y Ppico debido a la manipulación del cirujano en el campo quirúrgico, por lo tanto, en algunos momentos tuvimos que pedir al cirujano pausar el procedimiento para tomar nuestros datos y posteriormente continuar con la cirugía.

**Figura 2.**  
Distribución de la Ppico (en mmHg) antes (azul) y después (anaranjado) en todos los participantes.



## Discusión

Cuando hablamos de metas terapéuticas para reducir el daño pulmonar a través de los años, muy pocas han demostrado causar un impacto real en el daño pulmonar asociado al ventilador (VILI); el índice de stress es un ejemplo de esto.<sup>1,8</sup>

De manera que individualizar la mecánica ventilatoria es esencial al analizar las curvas de presión-tiempo porque al modificar efectivamente nuestros parámetros podemos alcanzar un IS = 1 y condicionar una ventilación protectora.<sup>9</sup>

El neumoperitoneo ha demostrado que causa colapso pulmonar, lo que da lugar a atelectasias, des-reclutamiento y una disminución en la compliance pulmonar; por lo tanto, crea la necesidad de una aplicación mayor de PEEP para disminuir los efectos deletéreos en la dinámica ventilatoria.<sup>3</sup> Así, es lógico pensar que un parámetro dinámico como el IS, que representa el reclutamiento/colapso en el alvéolo, debe ser afectado por el aumento en la presión intraabdominal causada por el neumoperitoneo.

En este estudio observacional, los cambios en el índice de stress mostraron una tendencia al colapso alveolar posterior al inicio del neumoperitoneo en toda la población estudiada. Los parámetros ventilatorios fueron ajustados en todos los pacientes para lograr un IS = 1 antes del inicio del neumoperitoneo, lo que mostró un cambio a < 1 en todos los casos, incluso con un valor de presión intraabdominal de 12 cmH<sub>2</sub>O.

Con respecto a la Ppeak, esta mostró cambios significativos antes y después del neumoperitoneo con el mismo valor de Vt, probablemente por el aumento de la resistencia de la caja torácica.

## Conclusión

Después de evaluar los cambios en las presiones pulmonares y el índice de stress, podemos decir que hay una tendencia al colapso alveolar y una presión pico aumentada posterior al neumoperitoneo.

En direcciones futuras sería prudente modificar los parámetros ventilatorios cuando manejamos una cirugía laparoscópica con el propósito de mejorar la dinámica ventilatoria, apuntar hacia un índice de stress = 1, y usar múltiples parámetros de valoración con el fin de disminuir las complicaciones pulmonares asociadas al ventilador.

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

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

**Contribuciones de los autores:** JMAZ: administración de proyecto, análisis formal, conceptualización, escritura, revisión y edición, investigación, metodología, redacción, borrador original. HNF: conceptualización, revisión, supervisión, validación. JJEE: curaduría de datos, análisis formal, redacción, supervisión, validación. EFV: curaduría de datos, análisis formal, redacción, supervisión, validación.

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

## Referencias

1. Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS et al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2013; 119(4): 880–889. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a05bb8
2. Ferrando C, Suárez-Sipmann F, Gutiérrez A et al. Adjusting tidal volume to stress index in an open lung condition optimizes ventilation and prevents overdistension in an experimental model of lung injury and reduced chest wall compliance. *Critical care* 2015; 19(1): 9. Doi: 10.1186/s13054-014-0726-3
3. Wirth S, Biesemann A, Spaeth J, Schumann S. Pneumoperitoneum deteriorates intratidal respiratory system mechanics: an observational study in lung-healthy patients. *Surgical endoscopy* 2017; 31(2): 753–760. Doi: 10.1007/s00464-016-5029-0
4. Suh MK, Seong KW, Jung SH, Kim SS. The effect of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on respiratory mechanics during laparoscopic surgery. *Korean journal of anesthesiology* 2010; 59(5): 329–334. Doi: 10.4097/kjae.2010.59.5.329
5. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1301–1308. Doi: 10.1056/NEJM200005043421801
6. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al & National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 327–336. Doi: 10.1056/NEJMoa032193
7. Liu J, Huang X, Hu S, Meng Z, He H. Individualized lung protective ventilation vs. conventional ventilation during general anesthesia in laparoscopic total hysterectomy. *Exp Ther Med* 2020; 19(4): 3051–3059. Doi: 10.3892/etm.2020.8549
8. Pereira SM, Tucci MR, Morais CC et al. Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis. *Anesthesiology* 2018; 129(6): 1070–1081. Doi: 10.1097/ALN.0000000000002435
9. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* 2017; 5(14): 286. Doi: 10.21037/atm.2017.07.08
10. Sun XM, Chen GQ, Chen K et al. Stress Index Can Be Accurately and Reliably Assessed by Visually Inspecting Ventilator Waveforms. *Respir Care* 2018; 63(9): 1094–1101. Doi: 10.4187/respcare.06151
11. Kim K, Jang D-M, Park J-Y, Yoo H, Kim HS, Choi W-J. Changes of diaphragmatic excursion and lung compliance during major laparoscopic pelvic surgery: A prospective observational study. *PLoS ONE* 2018; 13(11): e0207841. Doi: 10.1371/journal.pone.0207841
12. Juffermans NP, Rocco PRM, Laffey JG. Protective ventilation. *Intensive Care Med* 2022; 48(11): 1629–1631. Doi: 10.1007/s00134-022-06820-z
13. Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, Jacobi KE. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *J Clin Anesth* 2001; 13(5): 361–365. Doi: 10.1016/s0952-8180(01)00286-0

RECEIVED:

July 3, 2023

ACCEPTED:

August 18, 2023

# Changes in Stress Index and Peak Inspiratory Pressure after Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy

*Cambios en el índice de stress y presión inspiratoria pico posterior a neumoperitoneo en colecistectomía laparoscópica*

José Manuel Araiza Sánchez  
<https://orcid.org/0009-0003-9574-7667>  
Juan José Espinoza Espinosa  
<https://orcid.org/0009-0004-4144-8407>  
Héctor Nova Félix  
<https://orcid.org/0009-0005-5290-1382>  
Eulalia Fernández Vallín  
<https://orcid.org/0009-0004-5902-5314>

José Manuel Araiza Sánchez<sup>1</sup>, Juan José Espinoza Espinosa<sup>1</sup>,  
Héctor Nova Félix<sup>1</sup>, Eulalia Fernández Vallín<sup>2</sup>

1. Dr. Darío Fernández Fierro General Hospital, Anesthesiology, Mexico City, Mexico
2. Superior School of Medicine, National Polytechnic Institute, Department of Pharmacology, Mexico City, Mexico

CORRESPONDING AUTHOR:

José Manuel Araiza Sánchez, [manuelmangore@gmail.com](mailto:manuelmangore@gmail.com)

## Abstract

**Background:** it is well known that pneumoperitoneum in laparoscopic surgery affects both cardiovascular and respiratory system, but it is not fully understood yet the degree in which we have to make changes in the ventilatory settings to minimize the complications due to insufflation of peritoneum, changes including impaired compliance and higher peak inspiratory pressures.

**Methods:** we collected data from 18 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy and recorded changes in the airway peak inspiratory pressure and stress index before and after the beginning of pneumoperitoneum, starting at a Stress Index =1, then using Prism and SPSS, we ran the data through a T. Test for confidence intervals (CI) 95%.

**Results:** all 18 patients reported a significant shift in the airway pressures ( $p < 0.005$ ) and stress index when comparing them before and after pneumoperitoneum, with the same ventilatory settings.

**Key words:** stress index, peak inspiratory pressure, pneumoperitoneum, laparoscopic, protective ventilation.

## Resumen

**Introducción:** es bien sabido que el neumoperitoneo en cirugía laparoscópica afecta tanto al sistema cardiovascular como al sistema respiratorio, pero no se entiende por completo el grado en el que debemos modificar los parámetros ventilatorios para minimizar las complicaciones debido a la insuflación del neumoperitoneo. Estos cambios incluyen disminución de la distensibilidad y mayores presiones inspiratorias pico.

**Metodología:** tomamos los datos de 18 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica y documentamos los cambios en las presiones de la vía aérea e índice de stress (IS) antes y después del inicio del neumoperitoneo; iniciando con un IS = 1,

posteriormente usando Prisma y SPSS, procesamos los datos a través de una Prueba T para un intervalo de confianza (IC) del 95%.

**Resultados:** los 18 pacientes reportaron un cambio significativo en la presión de la vía aérea ( $p < 0.005$ ) cuando se compararon antes y después del neumoperitoneo con los mismos parámetros ventilatorios al inicio de la anestesia.

**Palabras clave:** stress index, presión inspiratoria pico, neumoperitoneo, laparoscópica, ventilación protectora.

## Introduction

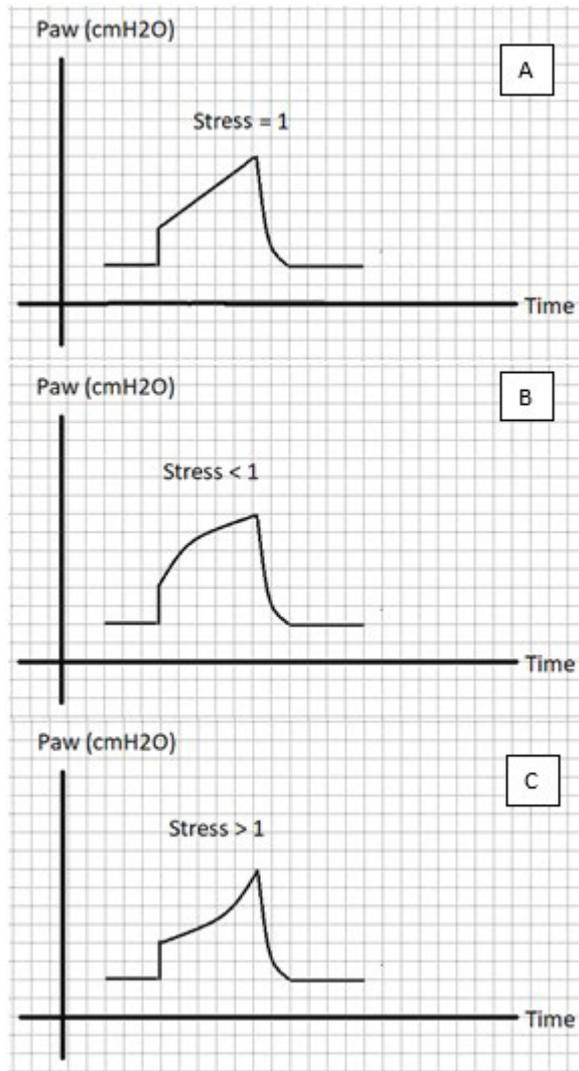
A lung protective ventilation approach considers the use of a plateau pressure ( $P_{plat}$ )  $< 25$  mmHg and a tidal volume ( $V_t$ ) of 6 ml/kg of the predicted body weight (PBW).<sup>1</sup> However, these factors alone are not accurate enough to reduce ventilator-induced lung injury (VILI), and improve mortality in the patient under positive pressure ventilation (PPV). Driving pressure (DP), mechanical power (MP), and stress index (SI) have then appeared as surrogate markers of VILI more accurately associated with clinical outcomes.

Stress Index can be assessed by analysing the airway pressure-time curve in the ventilator, translating the morphology of the curve into a number, either  $< 1$ , 1, or  $> 1$ , indicating alveolar collapse, adequate alveolar recruitment or overdistention, respectively (Figure 1). An adequate stress index can be associated with an improvement in lung dynamics, potentially reducing VILI in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients.<sup>1</sup> Therefore, we could titrate PEEP and  $V_t$  to achieve a non-injurious ventilation with a  $SI = 1$ .<sup>2</sup>

During pneumoperitoneum in laparoscopic surgery, lung pressures are affected, and a decrease in lung compliance and an increase in chest wall resistance can be observed promoting alveolar collapse.<sup>3,4</sup> We hypothesized that changes in  $P_{peak}$  and SI could be observed after the onset of pneumoperitoneum, and that an adequation of ventilatory settings could potentially achieve a non-injurious ventilation.

**Figure 1.**

Representation of different Stress Index Paw curve morphology, where: A shows a SI = 1 as a straight ascending curve; B shows a SI < 1 as a descending upward concave curve; and C represents a SI > 1 as an ascending downward concavity curve.



## Materials and methods

We performed a physiological study of patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy because the position during surgery tends to be less lung-injurious than other surgical procedures such as pelvic laparoscopic surgery and taking into account that Trendelenburg position doesn't significantly affect lung dynamics during laparoscopic surgery.<sup>4</sup> Inclusion criteria were: patients under general anaesthesia intubated, 18-60 years of age, scheduled for laparoscopic cholecystectomy, with previous written consent. Exclusion criteria were paediatric patients, and patients with previous lung disease (such as COPD, asthma, lung fibrosis).

Ethics were obtained from "Dr. Darío Fernández" General Hospital Research and Education committee in October 2022, and data was collected from November 2022 to February 2023.

## Anaesthesia and ventilator management

Induction of general anaesthesia was performed with fentanyl at a dose of 4 mcg/kg, intravenous lidocaine 1 mg/kg, propofol 2 mg/kg and muscle relaxants used were cisatracurium besylate 0.1 mg/kg or rocuronium bromide 0.8 mg/kg depending on the patient's characteristics

or the anaesthesia attending criteria; there were no complications nor incidents in the intubation procedure in any of the studied patients.

Patients were connected to the Anaesthesia Machine (Dräger Fabius<sup>R</sup> Plus and Infinity<sup>R</sup> Empowered; Dräger Medical, Lübeck, Germany) and set to protective volume controlled ventilation parameters: Vt 6 mL/kg PBW, respiratory rate (RR) 16 – 18 rpm depending on the EtCO<sub>2</sub> levels, I:E 1:2 – 2.5, inspiratory time >1 s, and PEEP to achieve a SI = 1 in the Pressure-time curve before the start of pneumoperitoneum.<sup>5-8</sup>

Sevoflurane was used for anaesthesia maintenance at a MAC 0.9 – 1.1. In all cases, all the patients were extubated after surgery with no reported complications or incidents and then delivered to the recovery room.

### Statistical analysis

Stress index and Ppeak were measured before and after pneumoperitoneum. Data was analysed using Prisma Graphpad and SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL), by s paired t Test. We estimated a sample size of 12 subjects by using a simple quantitative estimative sample size approach, A p value of 0.05 was considered as significant.

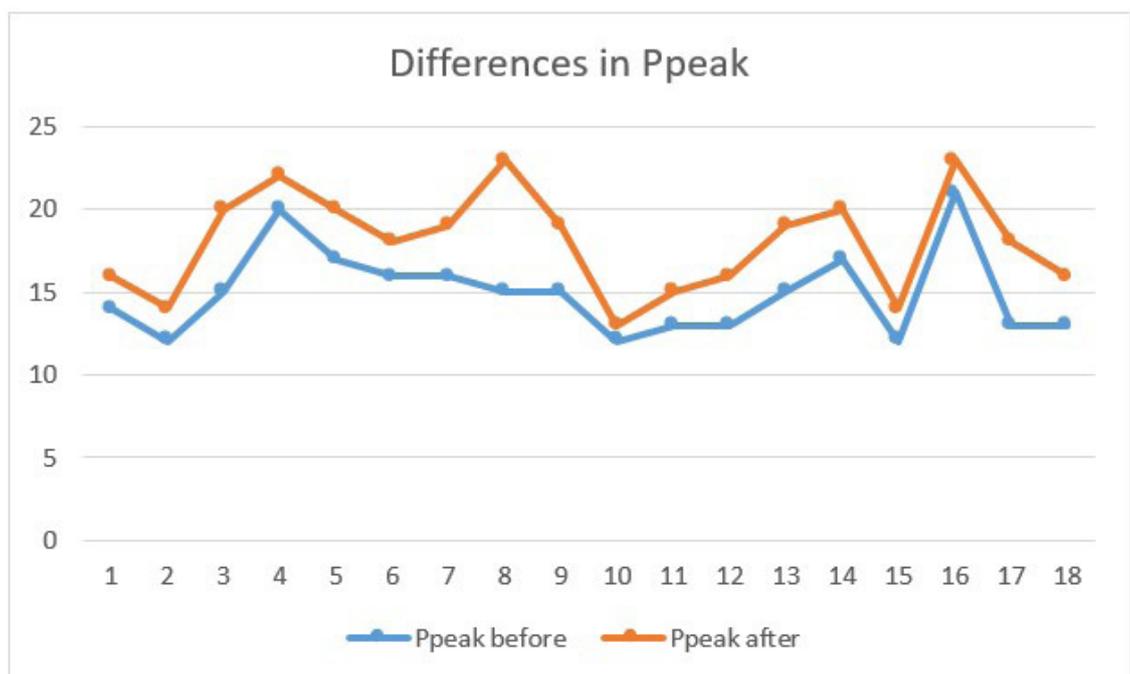
### Results

We analyzed data from 18 patients, gender (female/male) 17/1 (94.4%/5.6%), age (y) 55 [25, 85]. One patient (5.6%) was a heavy smoker with a normal spirometry and was included in the study.

Stress index shifted from a baseline =1 to a <1 after the onset of pneumoperitoneum (p<0.05). Ppeak increased (14.9± 0.7 mmHg vs 18.1±1.41, p <0.005) mmHg. (Figure 2).

Figure 2.

Distribution of Ppeak (in mmHg) before (blue) and after (orange) in all the participants.



## Discussion

Our main result was that during elective laparoscopic cholecystectomy, pneumoperitoneum induced a change in SI from 1 to <1 and an increase in P<sub>peak</sub> in all the patients. In this observational study, changes in stress index showed a tendency to alveolar collapse after the onset of pneumoperitoneum. Ventilator settings were adjusted to achieve a SI = 1 at baseline and changed to a value of <1 in all cases, even with a pneumoperitoneum of 12 cmH<sub>2</sub>O. P<sub>peak</sub> showed significant changes before and after pneumoperitoneum with the same V<sub>t</sub>.

These results were consistent with previous reported studies, for example, Seoung et al. reported a significant change in dynamic compliance and peak inspiratory pressure after pneumoperitoneum, not affected by Trendelenburg position.<sup>4</sup> Similar results concerning peak inspiratory pressure changes after pneumoperitoneum were reported by Hemmerling et al.<sup>13</sup>

Very few surrogate markers associated with ventilator-induced lung injury have demonstrated an impact on clinical outcomes. Stress index appears as a surrogate marker of potentially harmful ventilation, easily accessible by analysing the respiratory mechanics waveforms in the ventilator.<sup>1,9</sup>

By analysing respiratory mechanics, particularly pressure-time curves during volume controlled ventilation, SI can be evaluated and adjusted to achieve a linear slope of the ascending limb of the pressure – time slope.<sup>10</sup>

Pneumoperitoneum has demonstrated to cause lung collapse, atelectasis, derecruitment and decreasing lung compliance; therefore, leading to the need of higher PEEP values in order to diminish its deleterious effects on lung dynamics.<sup>3</sup> Therefore, a dynamic parameter such as SI, which represents the recruitment/collapse in the alveoli, would be affected by the high abdominal pressure caused by pneumoperitoneum.

Laparoscopic surgery has many advantages for the surgeon and patient, as a shorter recovery period and a lower risk of infections; however, ventilator management during pneumoperitoneum is a real challenge to the anaesthesiologist due to changes in lung dynamics, diaphragm impaired dynamics and circulatory changes.<sup>11</sup> Ventilatory goals are directed to reduce VILI, improve ventilatory dynamics, improve early recovery after laparoscopic surgery.<sup>12</sup>

Limitations of this study included choosing the right time to register SI and P<sub>peak</sub> value due to surgeon manipulation in the surgical field. Therefore, we sometimes asked the surgeon to pause the procedure so we could take our data and then continue with the operation.

## Conclusion

After evaluating changes in pulmonary pressures and stress index, we demonstrated a tendency to alveolar collapse and higher peak inspiratory pressure after pneumoperitoneum. Therefore, and although more studies are needed to verify these findings and potential implications, adjusting ventilatory settings during laparoscopic surgery in order to improve respiratory dynamics, and to achieve an adequate Stress Index associated with an adequate alveolar recruitment, and thus minimizing the incidence of ventilator-induced lung injury, could be of potential benefit to these patients.

**Funding:** none.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflicts of interest.

**Author's contributions:** JMAZ: project management, formal analysis, conceptualization, writing, review and editing, research, methodology, original draft. HNF: conceptualization, review, supervision, validation. JJEE: data curation, formal analysis, writing, supervision, validation. EFV: data curation, formal analysis, writing, supervision, validation.

The Editor in Chief, Dr. Carlos Luna, followed the review process and accepted this article.

## References

1. Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS et al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2013; 119(4): 880–889. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a05bb8
2. Ferrando C, Suárez-Sipmann F, Gutierrez A et al. Adjusting tidal volume to stress index in an open lung condition optimizes ventilation and prevents overdistension in an experimental model of lung injury and reduced chest wall compliance. *Critical care* 2015; 19(1): 9. Doi: 10.1186/s13054-014-0726-3
3. Wirth S, Biesemann A, Spaeth J, Schumann S. Pneumoperitoneum deteriorates intratidal respiratory system mechanics: an observational study in lung-healthy patients. *Surgical endoscopy* 2017; 31(2): 753–760. Doi: [10.1007/s00464-016-5029-0](https://doi.org/10.1007/s00464-016-5029-0)
4. Suh MK, Seong KW, Jung SH, Kim SS. The effect of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on respiratory mechanics during laparoscopic surgery. *Korean journal of anesthesiology* 2010; 59(5): 329–334. Doi: 10.4097/kjae.2010.59.5.329
5. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1301–1308. Doi: 10.1056/NEJM200005043421801
6. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al & National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 327–336. Doi: 10.1056/NEJMoa032193
7. Liu J, Huang X, Hu S, Meng Z, He H. Individualized lung protective ventilation vs. conventional ventilation during general anesthesia in laparoscopic total hysterectomy. *Exp Ther Med* 2020; 19(4): 3051–3059. Doi: 10.3892/etm.2020.8549
8. Pereira SM, Tucci MR, Morais CC et al. Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis. *Anesthesiology* 2018; 129(6): 1070–1081. Doi: 10.1097/ALN.0000000000002435
9. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* 2017; 5(14): 286. Doi: 10.21037/atm.2017.07.08
10. Sun XM, Chen GQ, Chen K et al. Stress Index Can Be Accurately and Reliably Assessed by Visually Inspecting Ventilator Waveforms. *Respir Care* 2018; 63(9): 1094–1101. Doi: 10.4187/respcare.06151
11. Kim K, Jang D-M, Park J-Y, Yoo H, Kim HS, Choi W-J. Changes of diaphragmatic excursion and lung compliance during major laparoscopic pelvic surgery: A prospective observational study. *PLoS ONE* 2018; 13(11): e0207841. Doi: 10.1371/journal.pone.0207841.
12. Juffermans NP, Rocco PRM, Laffey JG. Protective ventilation. *Intensive Care Med* 2022; 48(11): 1629–1631. Doi: 10.1007/s00134-022-06820-z.
13. Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, Jacobi KE. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *J Clin Anesth* 2001; 13(5): 361–365. Doi: 10.1016/s0952-8180(01)00286-0

RECIBIDO:  
9 agosto 2023  
ACEPTADO:  
31 agosto 2023

# Descelularización y regeneración de tráquea porcina: un acercamiento a la ingeniería tisular

*Decellularization and Regeneration of Porcine Trachea: an Approach to Tissue Engineering*

Elisa Barrera-Ramírez  
<https://orcid.org/0000-0002-2778-0882>  
Rubén Efraín Garrido-Cardona  
<https://orcid.org/0000-0001-6083-5403>  
Alejandro Martínez-Martínez  
<https://orcid.org/0000-0003-3448-910X>  
Luis Fernando Plenge-Tellechea  
<https://orcid.org/0000-0002-1619-5004>  
Edna Rico-Escobar  
<https://orcid.org/0000-0002-0933-0220>

Elisa Barrera-Ramírez<sup>1</sup>, Rubén Efraín Garrido-Cardona<sup>2</sup>, Alejandro Martínez-Martínez<sup>3</sup>, Luis Fernando Plenge-Tellechea<sup>3</sup>, Edna Rico-Escobar<sup>1</sup>

1 Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ciencias Biomédicas, Departamento de Ciencias de la Salud, Chih, México.

2 Centro Médico de Especialidades de Ciudad Juárez, Servicio de Cirugía de Tórax, México.

3 Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ciencias Biomédicas, Departamento de Ciencias Químicas, México.

AUTOR CORRESPONSAL:

Elisa Barrera Ramírez: [ebarrera@uacj.mx](mailto:ebarrera@uacj.mx)

## Resumen

**Antecedentes:** la ingeniería tisular permite obtener órganos como injertos a partir de tejidos descelularizados, regenerados con células autólogas.

**Objetivo:** descelularizar y regenerar tráqueas porcinas.

**Material y métodos:** se descelularizaron tráqueas porcinas colocándolas cada una en el epiplón de cuatro cerdos Yorkshire para su regeneración *in vivo*. Una tráquea descelularizada con tritón (DT), descelularizada con desoxicolato (DD), descelularizada con desoxicolato y reforzada con un polímero y células epiteliales (DDR), y una nativa criopreservada (NC). Después de 8 días se obtuvieron la DD, NC y DDR; y al día 15, la DT. Se las evaluó mecánica e histológicamente, se realizó el análisis casuístico.

**Resultados:** las tráqueas descelularizadas conservaron la integridad del cartílago, sin diferencias mecánicas, excepto la DDR con mayor rigidez. Las tráqueas regeneradas presentaron menor rigidez, excepto la DDR que además perdió el epitelio y la vascularidad. Las DT, DD mostraron epitelio no respiratorio, fibrosis y vasculogénesis con inflamación.

**Conclusiones:** las matrices conservaron sus características mecánicas. La regeneración *in vivo* ofrece ventajas como la esterilidad, interacción celular, nutrientes; es sencillo, factible y económico, pero no hay control del crecimiento celular y vascularización, y los tejidos presentaron alteraciones mecánicas e histológicas. El polímero impidió la reepitelialización y revascularización. Este estudio abre la posibilidad de mejorar las metodologías de ingeniería tisular aplicadas al tejido traqueal.

**Palabras clave:** descelularización, regeneración, tráquea, ingeniería tisular.

## Abstract

**Introduction:** tissue engineering makes it possible to obtain organs as grafts from decellularized tissues, regenerated with autologous cells.

**Objective:** decellularize and regenerate porcine tracheas.

**Materials and Methods:** Porcine tracheas were decellularized by placing each one in the omentum of four Yorkshire pigs for regeneration *in vivo*. A trachea decellularized with triton (DT), decellularized with deoxycholate (DD), decellularized with deoxycholate and reinforced with a polymer, and epithelial cells (DDR), and a cryopreserved native (NC). After 8 days, the DD, NC and DDR were obtained; and on day 15, the DT. The evaluation was mechanically and histologically, performing the case analysis.

**Results:** the decellularized tracheas preserved the integrity of the cartilage, with no mechanical differences, except for the DDR with greater rigidity. The regenerated tracheas presented less rigidity, except the DDR, which also lost the epithelium and vascularity. The DT, DD showed non-respiratory epithelium, fibrosis and vasculogenesis with inflammation.

**Conclusions:** the matrices retained their mechanical characteristics, *in vivo* regeneration offers advantages such as sterility, cell interaction, nutrients; it is simple, feasible and economical, but there is no control of cell growth and vascularization, and the tissues presented mechanical and histological alterations. The polymer prevented re-epithelialization and revascularization. This study opens the possibility of improving tissue engineering methodologies applied to tracheal tissue.

**Key words:** decellularized, regeneration, tracheas, tissue engineering.

## Introducción

La ingeniería tisular permite la generación de órganos para sustituir funciones biológicas en trasplantes con ausencia de respuesta inmunológica. Los injertos traqueales pueden ser obtenidos por esta tecnología al descelularizar tráqueas de donadores y regenerar el tejido sembrando células del receptor.<sup>1-4</sup> Para la regeneración es necesario un biorreactor que promueva el desarrollo del tejido y la angiogénesis.<sup>5-7</sup>

Cuando la estenosis traqueal no puede tratarse con resección y anastomosis término-terminal es necesario un trasplante o el uso de materiales sintéticos que no han tenido buenos resultados debido a la pérdida del epitelio y pobre vascularización.<sup>8-19</sup> Para mejorar la vascularidad se ha intentado la anastomosis de la arteria tirotraqueal con la tiroidea y de forma indirecta colocar el injerto en los tejidos del receptor semanas antes de su implantación.<sup>20-23</sup> El objetivo de este estudio consistió en descelularizar y regenerar tráqueas porcinas como un acercamiento a la ingeniería tisular.

La descelularización de la tráquea reduce la inmunogenicidad eliminando las células y, por lo tanto, las moléculas HLA. La matriz obtenida funciona como andamio que aporta una red de forma, tamaño y características mecánicas adecuadas para la regeneración del epitelio y vasos.<sup>24,25</sup> Puede obtenerse de un donador de la misma especie (allogénica), de diferente especie (xenogénica), sintéticas (inorgánicas) o combinadas (híbridas).<sup>26-30</sup>

Las matrices híbridas buscan fortalecer la matriz ya que durante la descelularización se afectan las características mecánicas. Se han utilizado biopolímeros de polie-caprolactona (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>), poliéster alifático biodegradable, que se degrada en 2 a 4 años.<sup>7,31</sup>

La seguridad microbiológica y la esterilización de los órganos es un requisito que evita el daño tisular, debe ser biocompatible y accesible. Se han utilizado agentes físicos como la radiación (gamma, UV), calor húmedo, seco, gases (óxido de etileno) y químicos (timerosal, antibióticos, anti-fúngicos).<sup>32-34</sup>

Para mantener la integridad de tejidos es necesaria la criopreservación en condiciones óptimas de seguridad, temperatura y tiempo.<sup>35,36</sup>

La regeneración consiste en reconstruir los tejidos sembrando las células autólogas (progenitoras endoteliales, células madre, condrocitos costales, células epiteliales respiratorias) en un andamio hasta convertirse en células especializadas y lograr la revascularización, con la aportación de factores de crecimiento, nutrientes, en biorreactores naturales o mecánicos.<sup>37-41</sup> Los in-

convenientes son los largos periodos de siembra, alto costo, los riesgos de inestabilidad en la diferenciación celular y la contaminación.<sup>42</sup>

El cuerpo como biorreactor natural puede ser un dispositivo para cultivar tejidos (*in vivo*), requiere de cortos periodos de estancia, con menos riesgos de contaminación, a bajo costo, con los inconvenientes en el control de factores de crecimiento y diferenciación celular.<sup>29,43,44</sup>

## Material y métodos

Se cumplió con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 para el cuidado de los animales y con la aprobación del Comité de Bioética del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (CBE.ICB/009.04-14).

Se obtuvieron cuatro tráqueas de cerdos donadores, se retiraron tejidos y se lavaron seis veces con tampón fosfato salino (PBS) y antibiótico (moxifloxacino, Bayer Sol 400 mg/250 mL i.v. lote BXG8Z21 oct 2015); en esta solución se almacenaron a 4°C hasta la descelularización.

La descelularización en una de las tráqueas se realizó con 0,05% de hidróxido amónico-tritón X-100 al 0,5%, descongelando a temperatura ambiente en agitación durante 72 horas a 4°C a una velocidad entre 95 y 150 r.p.m., lavando 10 veces con agua destilada y almacenando a 4°C en PBS 250 ml y moxifloxacino 10 ml hasta su esterilización (DT).<sup>45</sup> Una tráquea se mantuvo en criopreservación a -80°C sin procesar (NC).<sup>1</sup>

A dos tráqueas se les aplicaron 8 y 17 ciclos de la descelularización cada 48 por 4 horas con 4% de desoxicolato sódico (sigma lot 61K0110) en NaCl 1mmol/L, 4 horas en agitación a temperatura ambiente, lavando con agua destilada agitando por 5 min, repitiendo el proceso 7 veces dejando en PBS y antibiótico a 4°C por 48 horas hasta el siguiente ciclo.<sup>1,30</sup> Al finalizar los 8 y 17 ciclos, respectivamente, se procedió a continuar con la esterilización (DD).

La esterilización con rayos UV se realizó en todas las matrices DT, DD, NC después de lo cual se almacenaron a -80°C hasta su utilización.<sup>36,46</sup>

La matriz con 17 ciclos se reforzó (DDR) con un polímero de policaprolactona (PCL) de alto peso molecular, más partículas de colágeno tipo V de 20 µm de tamaño (método castin film) más solvente orgánico con multicapas de spray simple hasta que secó y se almacenó a 4°C.<sup>47</sup> Se colocaron en esta matriz células epiteliales antes de su regeneración del cerdo que funcionaría como biorreactor, se colocaron en quirófano en decúbito supino y bajo anestesia general, 5 ml de propofol i.v. (200 mg/ml, Recofol PiSA Lot No 14276041 Cad 04-07-2016), se aplicó antiséptico local, solución de superóxido (Microdacyn, More Pharma) y se tomó una muestra de la mucosa nasal colocándola en un tubo de 5 ml con un 1 ml de tripsina para la disgregación enzimática (Trypsin 0,5% -EDTA 5,2 mM GIBCO BRL Cat No 15400-054, Lot No. 17K7171). Se dejó en agitación por 10 minutos a temperatura ambiente. En condiciones estériles en campana de flujo laminar, se neutralizó con 1 ml de medio de cultivo DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium 1x low glucose, with low L-glutamine, 110 mg/L sodium pyruvate, pyridoxine hydrochloride Cat No. 11885-084 Lot No. 1278668) con penicilina y estreptomycin centrifugando a 2500 r.p.m por 5 minutos, decantando y el botón se resuspendió en 2 ml de solución fisiológica y se trasladó a temperatura ambiente al quirófano para su implantación en la tráquea DDR. Se tomó una jeringa estéril de 3 ml, se aspiró el contenido de las células y se aplicó todo su contenido en la porción interna de la matriz. La matriz DDR se implantó en el epiplón abdominal del cerdo para su regeneración.

Fueron evaluadas las características mecánicas de todas las matrices antes de su implantación en el epiplón para su regeneración, con pruebas manuales de acuerdo a nuestro modelo; posteriormente se tomaron muestras para su análisis histológico.

Los parámetros evaluados fueron la rigidez (respuesta del tejido a la presión), flexibilidad (llegando a su límite al flexionarla) y conformación (capacidad de recuperación a su forma original después de la compresión).<sup>40</sup>

Se colocó cada matriz en el epiplón de la cavidad abdominal de cuatro cerdos Yorkshire para

su regeneración *in vivo*. Fueron seleccionados cuatro cerdos Yorkshire sanos, tres machos y una hembra con pesos entre 23 y 33 kilogramos, con edad entre 4 y 5 meses (Tabla 1).

Los cerdos para recibir una matriz diferente en eventos quirúrgicos independientes se asignaron al azar (Tabla 1). Los animales recibieron clorhidrato de ketamina 3,5 mg/kg (Anesket, PiSA), clorhidrato de xilacina a 5 mg/kg (Rompun, Bayer) *i.m.* y fueron canalizados con solución Hartman (500 mL). Se anestesiaron con propofol 1,9 mg/kg (Recofol 200 mg/20 mL PiSA), se inició la cirugía con asepsia y antisepsia, con incisión abdominal hasta llegar a la cavidad abdominal, exponiendo el epiplón y envolviendo la matriz o en su caso la tráquea nativa criopreservada, fijándolas con puntos a la pared, cerrando posteriormente por planos. Se mantuvieron en observación hasta su recuperación de la anestesia y recibiendo antibiótico, 1,5 mL de moxifloxacin intramuscular (Avelox sol 400 mg amp 250 mL, Bayer, lot BX68221 oct 2015) 10 mg de prednisona cada 12 horas *vía oral* (Meticorten tab 5 mg, Schering-Plough), analgésico carprofeno 5% 1,2 mL intramuscular cada 24 horas por dos días (Centrovét, 100 mL/5 g, Ehlinger) y carprofeno *vía oral* 1 tab. cada 24 horas (Carprobay 50 mg Bayer) hasta su siguiente procedimiento; fueron examinados diariamente registrando datos de inflamación o infección, se aplicó moxifloxacino intramuscular cada 24 horas (400 mg amp 250 mL, Bayer lot BX68221 oct 2015).<sup>29</sup>

**Tabla 1.**

Animales de experimentación. Biorreactores naturales

Tráqueas	Animales	Sexo	Peso	Edad
DT	Cerdo Yorkshire	M	23.8 kg	4 meses
DD	Cerdo Yorkshire	M	35 kg	5 meses
DDR	Cerdo Yorkshire	M	33.8 kg	4 meses
NC	Cerdo Yorkshire	H	31.2 kg	4 meses

Cerdos Yorkshire como biorreactores, cada uno recibió diferente matriz. La DT se colocó en un cerdo masculino de 23,8 kg de peso y de 4 meses de edad. La matriz DD se colocó en un cerdo masculino de 35 kg, de 5 meses de edad. En la DDR se utilizó un cerdo masculino de 33,8 kg de 4 meses y la NC se implantó en una hembra de 31,2 kg de 4 meses. M: Macho y H: Hembra.

La matriz descelularizada con tritón (DT) permaneció 15 días y las otras 8 días. Se procedió a obtener quirúrgicamente los tejidos regenerados para realizar la evaluación mecánica e histológica.

El análisis histológico macroscópico y microscópico de las matrices se llevó a cabo antes y después del proceso de regeneración, tomando como control una tráquea nativa fresca obtenida de un cerdo donador sano sacrificado con otro propósito. Las muestras de los tejidos se embebieron en parafina para realizar cortes de 5 m, se fijaron y tiñeron con eosina y hematoxilina. Por microscopía óptica (Microscopio Leica DM 2000 lámpara Mycosystems tipo 11307072057/BZ:12 Hg100w procesador Leica application suite V3.1.0) se evaluaron las características estructurales como la presencia del epitelio, submucosa, cartílago, fibrosis, vasos sanguíneos, inflamación, con relación al control.<sup>40</sup>

Se realizó un análisis casuístico que consistió en registrar y recopilar los datos de las variables de los distintos casos con el propósito de formar un criterio sobre casos análogos y que serían los esperados en el mismo contexto.<sup>48</sup>

## Resultados

Todos los animales sobrevivieron al experimento y no presentaron datos de inflamación o infección.<sup>4</sup>

Se evaluaron las diferencias en las características mecánicas e histológicas de las matrices y de los tejidos regenerados, en relación con los diferentes procedimientos para su obtención.

Las matrices DT, DD, NC no mostraron diferencias significativas en la evaluación de las pro-

propiedades mecánicas, como la capacidad de rigidez, flexibilidad y conformación con relación al control excepto la matriz DDR. La tráquea control recuperó su forma en un 100%, la tráquea descelularizada con tritón un 75%, la descelularizada con desoxicolato 8 ciclos un 80% y con 17 ciclos un 75%, la reforzada no tuvo esta capacidad 0% y la nativa criopreservada tuvo un 100% (Tabla 2).

**Tabla 2.**

Evaluación de las propiedades mecánicas de las matrices.

Matriz	Rigidez	Flexibilidad	Conformación
Tráquea Nativa (N)	80%	22%	100%
Descelularizada Tritón (DT)	60%	33%	75%
Descelularizada Desoxicolato 8 ciclos (DD)	70%	33%	80%
Descelularizada Desoxicolato 17 ciclos (DD)	60%	38%	75%
Descelularizada Reforzada 17 ciclos (DDR)	100%	0%	0%
Nativa Criopreservada (NC)	75%	27%	100%

Las propiedades mecánicas de rigidez, flexión y conformación de la tráquea nativa control N, en relación con la matriz DT la cual mostró disminución en su rigidez y conformación y aumentó su flexibilidad, al igual que la DD, y la descelularizada con desoxicolato 17 ciclos, la NC presentó características similares. La DDR aumentó su rigidez a un 100%, pero disminuyó drásticamente su flexión y conformación.

La evaluación histológica macroscópica de las matrices se hizo utilizando una tráquea nativa fresca y limpia como control, la cual presentó una superficie rosada con la luz intacta y vasos sanguíneos en la fascia externa. Las matrices DT y DD mostraron una superficie blanca traslúcida, con la luz sin cambios, sin falta de continuidad del cartílago y sin vasos sanguíneos en la fascia externa. La NC tenía un color rosado tenue y traslúcida con la luz traqueal normal y presencia de pocos vasos en la fascia externa. La DDR presentó una superficie externa blanca brillante, rígida con la luz sin anomalía, sin vasos sanguíneos externos (Figura 1).

**Figura 1.**

Características histológicas macroscópicas de las matrices



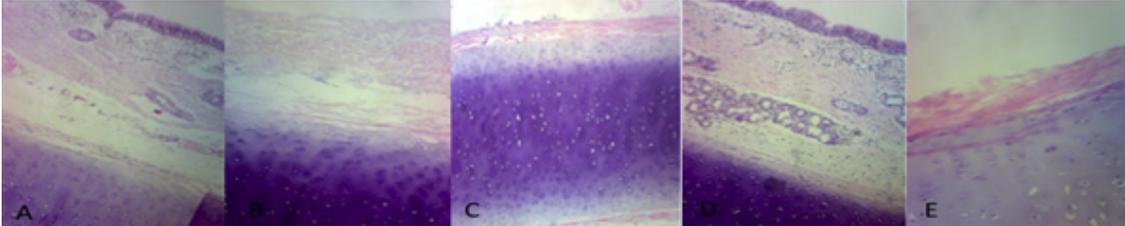
La fotografía (A) Tráquea nativa control N, (B) Tráquea descelularizada con tritón DT, (C) Tráquea descelularizada con desoxicolato DD, (D) Tráquea nativa criopreservada NC, (E) Tráquea descelularizada con desoxicolato y reforzada con polímero DDR.

La evaluación histológica microscópica de las matrices mostró que la DT y DD no presentaron epitelio, ni glándulas y no se encontraron vasos sanguíneos, el cartílago se conservó, manteniendo condrocitos residuales con algunas fibras musculares sin células viables. La NC preservó el epitelio y la submucosa, así como los condrocitos y fibras musculares estructuralmente íntegros. La DDR no mostró evidencia de epitelio ni submucosa y el cartílago con pérdida de condrocitos, sin presencia de fibras musculares, el polímero recubría la superficie externa de la matriz (Tabla 3). La evaluación mecánica de las matrices regeneradas mostró que la DT se deformaba fácilmente a la presión mecánica en comparación con la DD, y la flexibilidad fue mucho ma-

yor que el control. La NC perdió rigidez, aumentó su flexibilidad y disminuyó su conformación. La matriz DDR conservó su rigidez con incapacidad de regresar a su forma después de la presión.

**Tabla 3.**

Evaluación de las características histológicas microscópicas de las matrices



Matriz	Epitelio	Submu- cosa (Glándu- las)	Cartílago	Vasos sanguí- neos	Tejido	Repara- ción	Tejido Adiposo	Infiltrado Inflama- torio
N (A)	+	+++++	+++++	+++++	-	-	-	-
DT (B)	-	-	+++	-	-	-	-	-
DD (C)	-	-	++++	-	-	-	-	-
NC (D)	+	+++++	+++++	++++	-	-	-	-
DDR (E)	-	-	+++	-	-	-	-	-

Las características histológicas en la imagen (A) la tráquea nativa como control (N) a objetivo 10x, y en tabla con su estructura sin alteraciones, en la imagen (B) la tráquea DT con objetivo 10x y las diferencia en su estructura, la imagen (C) tráquea DD, objetivo 10x y la imagen (D) es la tráquea nativa criopreservada (NC) con objetivo 10x, la fotografía (E) tráquea DDR en objetivo 40x.

La flexibilidad de una tráquea nativa como su capacidad de formar un ángulo 140° sin lesionar el tejido es equivalente al 22%, la matriz descelsularizada DT regenerada alcanzó un ángulo de 30° o 83% aumentando su flexibilidad 110°. La DD se flexionó 50° aumentando su flexibilidad 90° o 73%. La DDR no se flexionó permaneciendo en posición de 180° o 0% y la NC alcanzó un ángulo de 90° aumentando su flexibilidad 50° o 50%.

La conformación es del 100% en la tráquea nativa control, como la capacidad del tejido de volver a su forma original después de la compresión manual. La DT regenerada volvió a su conformación en un 25%, la DD regenerada un 50%, la DDR no recuperó su forma 0% y la nativa criopreservada presentó una conformación del 75%. (Tabla 4).

**Tabla 4.**

Evaluación de las propiedades mecánicas de las matrices regeneradas.

Tráquea	Tiempo de regeneración	Rigidez	Flexibilidad	Conformación
Nativa (N)	0	80%	22%	100%
Descelsularizada Tritón (DT)	15 días	25%	83%	25%
Descelsularizada Desoxicolato (DD)	8 días	30%	73%	50%
Descelsularizada Reforzada (DDR)	8 días	100%	0%	0%
Nativa Criopreservada (NC)	8 días	50%	50%	75%

Comparación de las propiedades mecánicas de las matrices regeneradas en relación con el tiempo que permanecieron en el epiplón del cerdo como biorreactor. La tráquea nativa (N) no fue sometida a este proceso mostrando sus características normales como control. La tráquea DT con un tiempo de regeneración de 15 días disminuyó su rigidez mostrando a la presión una luz del 25%, la DD fue del 30% permaneciendo ocho días, la reforzada (DDR) se encontró muy rígida con una luz del 100% y su permanencia en el biorreactor fue de 8 días al igual que la tráquea nativa criopreservada (NC) la cual también disminuyó su rigidez con un lumen a la presión del 50%.

A la evaluación macroscópica de las matrices regeneradas, la DT y DD mostraron evidencias de revascularización en la superficie externa y neoformación de tejido bien integrado en la superficie externa e interna, no mostraron datos de necrosis o infección. La DT presentaba mejor definición de los anillos traqueales que las DD, NC y DDR. En la NC se observó tejido inflamatorio superficial con neoformación de tejido y vasos bien integrados a su superficie. Todas conservaron la luz con reducción en su diámetro ya que el espesor total de la pared era mayor al de una tráquea nativa. En la DDR mostró tejido inflamatorio en la superficie externa y mayormente en la interna que obliteraba la luz en sus extremos (Figura 2). Se observaron diferentes características macroscópicas de la tráquea nativa fresca como control y la matriz DT antes y después de la regeneración (Figura 3), las diferencias con la matriz DD (Figura 4), la DDR (Figura 5), la NC antes y después de la regeneración (Figura 6).

### Figura 2.

Características histológicas macroscópicas de las matrices regeneradas



Las imágenes muestran los tejidos regenerados, (A) Tráquea nativa control N, (B) Tráquea descelularizada con tritón DT, (C) Tráquea regenerada descelularizada con desoxicolato DD, (D) Tráquea nativa criopreservada NC, (E) Tráquea descelularizada con desoxicolato reforzada con polímero y regenerada DDR.

### Figura 3.

Características macroscópicas de la tráquea control, descelularizada con tritón y regenerada



Las imágenes muestran, (A) Tráquea nativa como control N, (B) Tráquea descelularizada con tritón DT, (C) Tráquea DT regenerada en el biorreactor natural.

**Figura 4.**

Características macroscópicas de la tráquea control, descelularizada con desoxicolato 8 ciclos y regenerada



La imagen (A) Tráquea nativa como control N, (B) Tráquea descelularizada con desoxicolato DD, (C) Tráquea DD regenerada en el biorreactor natural.

**Figura 5.**

Características macroscópicas de la tráquea control, descelularizada con desoxicolato 17 ciclos reforzada con polímero y regenerada



La imagen (A) Tráquea nativa como control N, (B) Tráquea descelularizada con desoxicolato reforzada con polímero DDR, (C) Tráquea DDR regenerada en el biorreactor natural.

**Figura 6.**

Características macroscópicas de la tráquea control, tráquea nativa criopreservada y regenerada



La imagen (A) Tráquea nativa como control, (B) Tráquea nativa criopreservada NC, (C) Tráquea NC regenerada en el biorreactor natural.

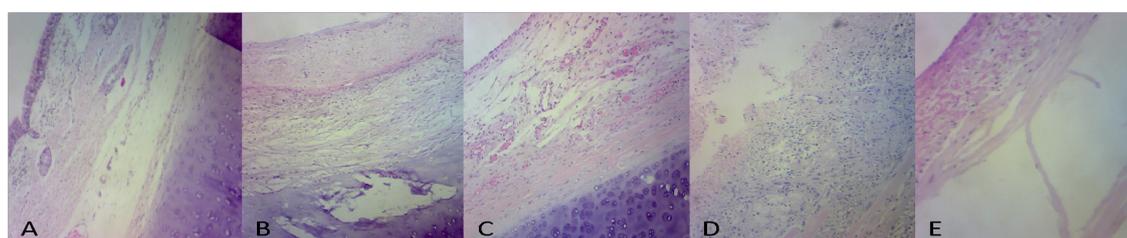
En la evaluación histológica microscópica de las matrices regeneradas, la tráquea control presentó una arquitectura normal con un epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado, submucosa, cartílago y capa muscular íntegros. La DT regenerada presentó epitelio no respiratorio en la parte central con generación de membrana basal y tejido conectivo laxo, en lugar de la submucosa fibrosis y proliferación de fibroblastos con vasculogénesis (+), el cartílago con pérdida de condrocitos, la neoformación incluyó tejido de reparación (++), tejido adiposo en la porción in-

terna y externa (++) e infiltrado inflamatorio (+). La DD presentó epitelio células alargadas y tejido conectivo laxo en lugar de la submucosa tejido fibrótico, con vasculogénesis (++) , el cartílago conservado con tejido de reparación (++) , tejido adiposo en la porción interna (++) e infiltrado inflamatorio (++) . La NC regenerada no presentó epitelio, con glándulas en la submucosa, fibrosis y vasculogénesis (++) , el cartílago con pérdida de la matriz, tejido de reparación (+++) y tejido adiposo en la porción interna (+++) con infiltrado inflamatorio (+++) .

En la DDR regenerada no se observó epitelio ni submucosa con fibrosis, vasculogénesis (++) y cartílago perdido, el tejido de reparación (+) , tejido adiposo en la porción interna (+++) , infiltrado inflamatorio (+++++) con células gigantes multinucleares delimitando el polímero que se encontró desprendido en ciertas zonas (Tabla 5).

**Tabla 5.**

Evaluación de las características microscópicas de las matrices regeneradas.



Matriz	Tiempo Regeneración	Epitelio	Submucosa (glándulas)	Cartílago	Vasos sanguíneos	Tejido Reparación (fibrosis)	Tejido Adiposo	Infiltrado inflamatorio
N (A)	0	+	+++++	+++++	+++++	-	-	-
DT (B)	15 días	+	-	+++	+	++	++	+
DD (C)	8 días	+	-	++++	++	++	++	++
NC (D)	8 días	-	+++	++	++	+++	+++	+++
DDR (E)	8 días	-	-	-	++	+	+++	+++++

Las características histológicas de las matrices regeneradas, en la imagen (A) la tráquea nativa como control (N) a objetivo 10x, y en tabla con su estructura sin alteraciones, en la imagen (B) la tráquea DT con objetivo 10x y las diferencias en su estructura, la imagen (C) tráquea DD objetivo 10x, y la imagen (D) es la tráquea nativa criopreservada (NC) con objetivo 10x, la fotografía (E) tráquea DDR reforzada con polímero y células epiteliales con objetivo 40x.

En la evaluación mecánica comparativa antes y después de la regeneración, mostró que la tráquea control (N) presentó una rigidez del 80%. La matriz DT de un 60% después de la regeneración disminuyó a 25%. La DD antes de la regeneración 70% y después 30%. La DDR antes y después de la regeneración fue del 100%. Antes del proceso de regeneración, la NC mostró una rigidez del 75% y después un 50%.

La propiedad de flexión del control fue del 22%. La DT con una flexibilidad del 33% aumentó en la regeneración a 83%. La DD antes del proceso de regeneración se flexionaba en un 33% y después llegaba a un 73%. La DDR no presentó flexibilidad antes y después con un 0%. La NC presentó un 27% y regenerada se incrementó a un 50%. En la conformación, la tráquea control con un 100% de capacidad de volver a su forma original, la DT volvía a su forma en un 75% y regenerada el 25%, la DD como matriz permitía una conformación del 80% y después de la regeneración disminuyó a 50%, DDR antes y después del proceso de regeneración perdió esta capacidad con un 0%. La NC de un 100% después del tratamiento de regeneración llegó a 75% (Tabla 6).

**Tabla 6.**

Evaluación mecánica comparativa de las matrices en relación con el tejido regenerado y el control.

Tráquea	Rigidez		Flexibilidad		Conformación	
	Matriz	Regenerada	Matriz	Regenerada	Matriz	Regenerada
Nativa Control (N)		80%		22%		100%
Descelularizada Tritón (DT)	60%	25%	33%	83%	75%	25%
Descelularizada Desoxicolato (DD)	70%	30%	33%	73%	80%	50%
Descelularizada Reforzada (DDR)	100%	100%	0%	0%	0%	0%
Nativa Criopreservada (NC)	75%	50%	27%	50%	100%	75%

La tráquea nativa control (N) muestra valores normales de rigidez, flexibilidad y conformación. La DT disminuyó su rigidez de 60% a 25% y su conformación de 75% a 25%, y aumentó su flexibilidad de 33% a 83%. La DD decreció su rigidez de 70% a 30%, y su conformación de 80% a 50% y aumentó su flexibilidad de 33% a 73%. La DDR inició y terminó con una rigidez del 100% con nula capacidad de flexión y conformación (0%). La nativa criopreservada (NC) con rigidez del 75% pasó a 50% y aumentó su flexibilidad de 27% a 50% con pérdida en la conformación de 100% a 75%.

## Discusión

Los métodos de descelularización resultaron eficientes y las matrices obtenidas no mostraron cambios significativos en cuanto a sus características mecánicas, sin embargo, el método con tritón demostró ser más rápido y sencillo al conservar con mayor definición los anillos traqueales.<sup>1</sup> Estas matrices podrían ser una opción como reemplazos traqueales no inmunogénicos, en lugar de otros materiales utilizados en la actualidad.<sup>28</sup>

El tejido regenerado no cumplió con los requisitos mecánicos de rigidez, flexibilidad, conformación de un injerto.<sup>3</sup> Los tejidos que fueron regenerados presentaban neoformación, integración y vascularización independientemente del tiempo que permanecieron en el biorreactor 15 u 8 días, sin embargo, no se logró la regeneración del epitelio cilíndrico ciliado esencial en la función del tejido traqueal. Sería conveniente reducir el tiempo de regeneración de la matriz DT a 8 días para determinar si es un factor determinante en las características mecánicas del tejido neoformado o utilizar un material para reforzar el tejido, materiales que no induzcan un proceso inflamatorio tan potente. La tráquea NC generó un proceso inflamatorio ya que conservó su inmunogenicidad a pesar de la criopreservación. Algunos autores reportan que bajo ciertas condiciones de congelación de los injertos traqueales, mejoran su permanencia después del trasplante.<sup>49</sup> En el biorreactor natural se deben utilizar líneas celulares y factores de crecimiento adecuados para lograr la diferenciación específica de ese epitelio no respiratorio al cilíndrico ciliado, y la neoformación del tejido de acuerdo a la estructura traqueal. A pesar de que la vasculogénesis no fue adecuada, todo indica que fue suficiente ya que no hubo zonas de necrosis. La regeneración *in vivo* utilizando el epiplón abdominal del cerdo puede ser una alternativa para la revitalización de las matrices o injertos nativos, mantiene las condiciones de esterilidad, permite la interacción celular y, por estar muy vascularizado, provee nutrientes y factores de crecimiento. Es un procedimiento sencillo, factible, económico y posiblemente proporcionará en un futuro un modelo para evaluar la repoblación y la regeneración funcional.

## Conclusiones

Actualmente, existen múltiples técnicas en ingeniería de tejidos que han sido utilizadas con éxito, pero es necesario perfeccionarlas y seguir con el desarrollo de nuevos materiales y disposi-

tivos para mejorar las características mecánicas del tejido regenerado incorporando fuerzas de cizallamiento. Los biorreactores actuales facilitan el crecimiento al permitir la visualización del tejido, la esterilización y el sembrado de diversos tipos de células en diferentes zonas del tejido.<sup>50,51</sup> Es posible utilizar un reforzamiento con materiales biocompatibles que den la rigidez necesaria, la flexibilidad y conformación traqueal, sin ser tóxicos o inmunogénicos y que permitan la adecuada neoformación del tejido como del epitelio cilíndrico ciliado por auto ensamble celular, así como la vascularización incorporando los factores de crecimiento específicos durante el proceso de regeneración.<sup>52-54</sup>

Este trabajo es un acercamiento para mejorar las metodologías de ingeniería tisular y continuar explorando la capacidad de generar tejidos no inmunogénicos, útiles como injertos para su aplicación clínica.

**Agradecimientos:** al Dr. Enrique Vanegas Venegas por su aportación en los estudios histopatológicos, al Dr. Alfredo Hernández responsable de la Unidad de Cirugía Experimental de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, y al Colegio de Chihuahua por su apoyo para la realización de este proyecto.

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

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

**Contribuciones de los autores:** EBR: administración del proyecto, investigación, adquisición de fondos, análisis formal, escritura, redacción, borrador original. REGC: investigación, adquisición de fondos, metodología, recursos, supervisión. AMM: investigación, escritura-revisión, metodología, análisis formal, validación, visualización. LFPT: investigación, escritura-revisión, recursos. ERE: investigación, escritura-revisión.

Los autores declaran que NO han utilizado inteligencia artificial en la elaboración de la investigación y/o redacción del manuscrito.

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

## Referencias

1. Conconi MT, De Coppi P, Di Liddo R et al. Tracheal matrices, obtained by a detergent-enzymatic method, support in vitro the adhesion of chondrocytes and tracheal epithelial cells. *Transpl Int* 2005; 18 (6): 727-34. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2005.00082.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00082.x)
2. Jungebluth P, Moll G, Baiguera S, Macchiarini P. Tissue-engineered airway: a regenerative solution. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(1): 81-93. DOI: [10.1038/clpt.2011.270](https://doi.org/10.1038/clpt.2011.270)
3. Zheng H, Hu X, Li C, Xie H, Gao W, Chen C. Re-epithelialization by epithelial inoculation with recipient phenotype in heterotopically transplanted rat allografts. *Chin Med J Engl* 2014; 127(10): 1913-8.
4. Martinod E, Seguin A, Radu DM et al. A French Group for Airway Transplantation (FREGAT). Airway transplantation: a challenge for regenerative medicine. *Eur J Med Res* 2013; 29: 18-25. DOI: [10.1186/2047-783X-18-25](https://doi.org/10.1186/2047-783X-18-25)
5. Badyak SF, Weiss DJ, Caplan A, Macchiarini P. Engineered whole organs and complex tissues. *Lancet* 2012; 379 (9819): 943-952. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60073-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60073-7)
6. Svenja H, Schenke-Layland K. Tracheal tissue engineering: building on a strong foundation. *Expert Rev Med Devices* 2013; 10 (1): 33-35. DOI: [10.1586/erd.12.74](https://doi.org/10.1586/erd.12.74)
7. Elliott MJ, De Coppi P, Speggiorin S et al. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: a 2-year follow-up study. *Lancet* 2012; 380 (9846): 994-1000. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60737-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60737-5)
8. Birchall M, Macchiarini P. Airway transplantation: a debate worth having? *Transpl Int* 2008; 18 (6): 727-34. DOI: [10.1097/TP.0b013e31816a10e4](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816a10e4)
9. Neville WE, Bolanowski PJ, Kotia GG. Clinical experience with the silicone tracheal prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; (99): 604.
10. García-Araque HF, Gutiérrez-Vidal SE. Aspectos básicos del manejo de la vía aérea: anatomía y fisiología. *Rev Mex de anestesiología* 2015; 38 (2): 98-107.
11. Lopez-Vidriero MT. Mucus as a Natural Barrier. *Respiration* 1989; (55) :28. DOI: [10.1159/000195748](https://doi.org/10.1159/000195748)
12. Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth* 2012; 108 (1): 29-42. DOI: [10.1093/bja/aer384](https://doi.org/10.1093/bja/aer384)
13. Tan Q, Steiner R, Hoerstrup SP et al. Tissue-engineered trachea: history, problems and the future. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; (30): 782-786. DOI: [10.1016/j.ejcts.2006.08.023](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.08.023)
14. Grillo HC. Tracheal replacement: a critical review. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(6):1 995-2004. DOI: [10.1016/s0003-4975\(02\)03564-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)03564-6)
15. Acosta L, Cruz PV, Zagalo C, Santiago N. Latrogenic tracheal stenosis following endotracheal intubation: a study of 20 clinical cases. *Acta Otorrinol Esp* 2004; 54(3): 202-10. DOI: [10.1016/s0001-6519\(03\)78405-2](https://doi.org/10.1016/s0001-6519(03)78405-2)
16. Pacheco CR, Rivero O, Porter JK. Experimental reconstructive surgery of the trachea. *J Thorac Surg* 1954; (27): 554-564.
17. Garrido-Cardona RE, Rico-Escobar E, Barrera-Ramírez E. Historia y avances en trasplante de tráquea en México. *Gac Med Mex* 2015; 151:553-6.
18. Haykal S, Salna M, Zhou Y et al. Double-chamber rotating bioreactor for dynamic perfusion cell seeding of large-segment tra-

- cheal allografts: comparison to conventional static methods. *Tissue Eng Part C Methods* 2014; 20(8): 681-92. DOI: [10.1089/ten.TEC.2013.0627](https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2013.0627)
19. Liu Y, Nakamura T, Yamamoto Y et al. Immunosuppressant-free allotransplantation of the trachea: the antigenicity of tracheal grafts can be reduced by removing the epithelium and mixed glands from the graft by detergent treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; (120): 108–114. DOI: [10.1067/jmtc.2000.106655](https://doi.org/10.1067/jmtc.2000.106655)
  20. Khalil-Marzouk JF. Allograft replacement of the trachea. Experimental synchronous revascularization of composite thyrotracheal transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; (105): 242–246.
  21. Delaere PR, Liu Z, Sciort R et al. The role of immunosuppression in the long-term survival of tracheal allografts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; (122): 1201–1208.
  22. Kutten JC, McGovern D, Hobson CM et al. Decellularized tracheal extracellular matrix supports epithelial migration, differentiation, and function. *Tissue Eng Part A* 2015; 21(1-2):75-84. DOI: [10.1089/ten.TEA.2014.0089](https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2014.0089)
  23. Wurtz A, Hysi I, Zawadzki C et al. Construction of a tube-shaped tracheal substitute using fascial flap-wrapped revascularized allogenic aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; (41): 663–668. DOI: [10.1093/ejcts/ezr012](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr012)
  24. Walles T, Giere B, Hofmann M et al. Experimental generation of a tissue-engineered functional and vascularized trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; (128): 900-6. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2004.07.036](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.07.036)
  25. Ershadi R, Rahim M, Jahany S, Rakei S. Transplantation of the decellularized tracheal allograft in animal model (rabbit). *Asian J Surg* 2017; 1015-9584 (17) 30005-2. DOI: [10.1016/j.asjsur.2017.02.007](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.02.007)
  26. Delaere P, Van Raemdonck D, Vranckx J. Tracheal transplantation. *Intensive Care Med* 2019; 45:391–393. DOI: [10.1007/s00134-018-5445-9](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5445-9)
  27. Ratner BD, Bryant SJ. Biomaterials: where we have been and where we are going. *Annu Rev Biomed Eng* 2004; (6): 41-75. DOI: [10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140027](https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140027)
  28. Baiguera S, Jungebluth P, Mazzanti B, Macchiarini P. Mesenchymal stromal cells for tissue-engineered tissue and organ replacements. *Transpl Int* 2012; (4):369-82. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2011.01426.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01426.x)
  29. Remlinger NT, Czajka CA, Juhas ME et al. Hydrated xenogeneic decellularized tracheal matrix as a scaffold for tracheal reconstruction. *Biomaterials* 2010; (13):3520-6. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2010.01.067](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.067)
  30. Jungebluth P, Go T, Asnaghi A et al. Structural and morphologic evaluation of a novel detergent-enzymatic tissue-engineered tracheal tubular matrix. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(3): 586-593. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2008.09.085](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.085)
  31. Johnson C, Sheshadri P, Ketchum JM, Narayanan LK, Weinberger PM, Shirwaiker RA. In vitro characterization of design and compressive properties of 3D-biofabricated/decellularized hybrid grafts for tracheal tissue engineering. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016; (59): 572-85. DOI: [10.1016/j.jmbbm.2016.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.03.024)
  32. Wee Ling H, Boon Hean O, Yeong Phang L, Chong Hee L. Human tracheal Allograft Banking: A Singapore experience and review on recent progress. *J Transplant Technol Res* 2013; 3:2. DOI: [10.4172/2161-0991.1000123](https://doi.org/10.4172/2161-0991.1000123)
  33. Geler DA, Sykes LK, Geler MR. A review of thimerosal (merthiolate) and its ethylmercury breakdown product specific historical consideration regarding safety and effectiveness. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007; (10): 575-596. DOI: [10.1080/10937400701389875](https://doi.org/10.1080/10937400701389875)
  34. Kunachak S, Vajjaradul Y, Rerkamnuaychok B, Praneetvatakul V, Rochanawutanon M. Fate of mucosal healing in transplanted deep frozen irradiated tracheal homograft. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; (136): 1010-1013. DOI: [10.1016/j.otohns.2006.09.004](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.004)
  35. Escalante Cobo JL, Del Río Gallegos F. Preservación de órganos. *Medicina intensiva* 2009; 33(6): 282-292.
  36. Jones MC, Rueggeberg FA, Cunningham AJ et al. Biomechanical changes from long-term freezer storage and cellular reduction of trachealscaffolds. *Laryngoscope* 2015; 125(1): 16-22. DOI: [10.1002/lary.24853](https://doi.org/10.1002/lary.24853)
  37. Partner R, Nagel-Heyer S, Goepfert C et al. Bioreactor design for tissue engineering. *J Biosci Bioeng* 2005; (100): 235–245. DOI: [10.1263/jbb.100.235](https://doi.org/10.1263/jbb.100.235)
  38. Fishman JM, Lowdell M, Birchall MA. Stem cell-based organ replacements Airway and lung tissue engineering. *Seminars in Pediatric Surgery* 2014; 23 (3): 119-126. DOI: [10.1053/j.sempedsurg.2014.04.002](https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.04.002)
  39. Gong Y, Xue JX, Zhang WJ et al. A sandwich model for engineering cartilage with acellular cartilage sheets and chondrocytes. *Biomaterials* 2011; (32): 2265–2273. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2010.11.078](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.11.078)
  40. Weidenecher M, Tucker HM, Awadallah A et al. Fabrication of a neotrachea using engineered cartilage. *Laryngoscope* 2008; (118): 593–598. DOI: [10.1097/MLG.0b013e318161f9f8](https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318161f9f8)
  41. Imaizumi M, Nomoto Y, Sato Y et al. Evaluation of the use of induced pluripotent stem cells (iPSCs) for the regeneration of tracheal cartilage. *Cell Transplant* 2013; (22): 341–353. DOI: [10.3727/096368912X653147](https://doi.org/10.3727/096368912X653147)
  42. Kalathur M, Baiguera S, Macchiarini P. Translating tissue-engineered tracheal replacement from bench to bedside. *Cell Mol Life Sci* 2010; (67): 4185–4196. DOI: [10.1007/s00018-010-0499-z](https://doi.org/10.1007/s00018-010-0499-z)
  43. Jana T, Khabbaz E, Bush CM et al. The body as a living bioreactor: a feasibility study of pedicle flaps for tracheal transplantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; (270): 181–186. DOI: [10.1007/s00405-012-2105-5](https://doi.org/10.1007/s00405-012-2105-5)
  44. Olender E, Uhrynowska-Tyszkiewicz I, Kaminski A. Revitalization of biostatic tissue allografts: new perspectives in tissue transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43 (8): 3137-41. DOI: [10.1016/j.transproceed.2011.08.069](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.08.069)
  45. Peloso A, Dhal A, Zambon JP et al. Current achievements and future perspectives in whole-organ bioengineering. *Stem Cell Res Ther* 2015; 1; 6:107. DOI: [10.1186/s13287-015-0089-y](https://doi.org/10.1186/s13287-015-0089-y)
  46. Hoyos Serrano M, Flores P, Lesly P. Tipos de radiación, aplicaciones, beneficios y riesgos. *Rev Act Clin Med* 2013; 37: 1798-1803.
  47. Mauck RL, Yuan X, Tuan RS. Hydrogels in regenerative medicine. *Adv Mater* 2009; 4;21(32-33): 3307-29. DOI: [10.1002/adma.200802106](https://doi.org/10.1002/adma.200802106)
  48. Jonsen AR. Casuistry as Methodological. *JAMA* 1989; 298.
  49. Hashimoto M, Nakanishi R, Umetsue M, Muranaka H, Hachida M, Yasumoto K. Feasibility of cryopreserved tracheal xenotransplants with the use of short course immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:241-248. DOI: [10.1067/jmtc.2001.112206](https://doi.org/10.1067/jmtc.2001.112206)
  50. Giraldo-Gomez DM, Julieta Garcia-Lopez S, Tamay-de-Dios L et al. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2019; 105: 110142. DOI: [10.1016/j.msec.2019.110142](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110142)
  51. Crowley C, Birchall M, Seifalian AM. Trachea transplantation: from laboratory to patient. *J Tissue Eng Regen Med* 2014;4(7):524–31. DOI: [10.1002/term.1847](https://doi.org/10.1002/term.1847)
  52. Kajbafzadeh AM, Sabetkish S, Sabetkish N et al. In-vivo trachea regeneration: fabrication of a tissue-engineered trachea in nude mice using the body as a natural bioreactor. *Surg Today* 2015; 45(8): 1040-8. DOI: [10.1007/s00595-014-0993-2](https://doi.org/10.1007/s00595-014-0993-2)
  53. Aoki FG, Varma R, Marin-Araujo AE et al. De-epithelialization of porcine tracheal allografts as an approach for tracheal tissue engineering. *Sci Rep* 2019; 9: 1–12. DOI: [10.1038/s41598-019-48450-4](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48450-4)
  54. Hiwatashi S, Iwai R, Nakayama Y et al. Successful tracheal regeneration using biofabricated autologous analogues without artificial supports. *Sci Rep* 2022; 12: 20279. DOI: [10.1038/s41598-022-24798-y](https://doi.org/10.1038/s41598-022-24798-y)



RECIBIDO:  
28 diciembre 2022  
ACEPTADO:  
9 mayo 2023

# Alternativas de procesos para la búsqueda de casos de tuberculosis bajo condiciones económicas limitadas. Cuba 2022-2025

*Process Alternatives for the Tuberculosis Case Finding under Limited Economic Conditions. Cuba 2022-2025*

Alexander González Díaz  
<https://orcid.org/0000-0001-5579-7377>  
Rita M. Ferrán Torres  
<https://orcid.org/0000-0003-0797-6797>  
Alina Martínez Rodríguez  
<https://orcid.org/0000-0002-9946-9399>  
José R. García Cortina  
<https://orcid.org/0000-0002-1005-2977>  
Luisa Armas Pérez  
<https://orcid.org/0000-0002-0107-9561>  
Yaxsier de Armas Rodríguez  
<https://orcid.org/0000-0002-6255-5525>  
Susana M. Borroto Gutiérrez  
<https://orcid.org/0000-0003-0207-6263>  
Edilberto R. González Ochoa  
<https://orcid.org/0000-0002-8505-2429>

Alexander González Díaz<sup>1,2</sup>, Rita M. Ferrán Torres<sup>1,2</sup>,  
Alina Martínez Rodríguez<sup>1,2</sup>, José R. García Cortina<sup>1</sup>,  
Luisa Armas Pérez<sup>1</sup>, Yaxsier de Armas Rodríguez<sup>3</sup>,  
Susana M. Borroto Gutiérrez<sup>4</sup>, Edilberto R. González Ochoa<sup>1,2</sup>

1. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), Departamento de Epidemiología, La Habana, Cuba
2. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), Centro Colaborador OPS/OMS para la Eliminación de la tuberculosis, La Habana, Cuba
3. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), Departamento de Anatomía Patológica, La Habana, Cuba
4. Oficina de la OPS/OMS, La Habana, Cuba

AUTOR CORRESPONSAL:

Rita Ferrán, [ritamferran@infomed.sld.cu](mailto:ritamferran@infomed.sld.cu)

## Resumen

Ejecutar procesos efectivos de búsqueda de casos de tuberculosis es crucial para acelerar el paso hacia su eliminación. El empeoramiento de las condiciones económicas mundiales y nacionales no nos permite aplicar extensivamente las tecnologías rápidas moleculares idóneas de diagnóstico. Consideramos sensato entonces aplicar algoritmos alternativos que satisfagan las necesidades nacionales presentes hasta que las condiciones permitan la cobertura completa de las tecnologías moleculares recomendadas. Sugerimos introducir la radiografía digital para todos los algoritmos, utilizar mejor la microscopía de fluorescencia LED y la óptica convencional ya probadas. En conclusión, es preciso que este enfoque de trabajo, que procura optimizar la efectividad y eficiencia del programa, se introduzca en la práctica cotidiana hasta que lo idóneo sea permisible.

**Palabras clave:** tuberculosis; pesquisa sistemática; búsqueda de casos; control; eliminación; Cuba.

## Abstract

Executing effective tuberculosis case-finding processes is crucial to accelerate the path towards elimination of the disease. The worsening of global and national economic conditions do not allow us to extensively apply rapid molecular diagnostic technologies. We consider it sensible and necessary to apply alternative algorithms that meet the current national needs, until conditions allow full coverage of the recommended molecular technologies. We suggest introducing digital X-rays for all algorithms, better use of LED fluorescence microscopy and conventional optics already appropriately tested. In conclusion, it is necessary that this approach that seeks to optimize the ef-

fectiveness and efficiency of the Cuban program be introduced into daily practice until the ideal is permissible.

**Key words:** tuberculosis; systematic screening; case finding; control, elimination, Cuba

## Introducción

Para acelerar la reducción de la incidencia y las muertes por tuberculosis (TB), es imprescindible optimizar la efectividad y la eficiencia de la búsqueda de los casos desconocidos que asegure su tratamiento exitoso y evite la ocurrencia de nuevos casos y fallecidos.<sup>1,2</sup> El informe del Programa Mundial de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2019 señala una diferencia de  $\approx 13\%$  entre el número estimado de casos de TB y el de los notificados en Cuba.<sup>3</sup> Esta constituye el monto de casos de TB desconocidos, muy potencialmente transmisores y perpetuadores de la enfermedad.

El Programa Nacional de Control y Eliminación de la TB (PNCET) a partir de 1963 ha transitado por procesos de reforma hasta su versión de 2013; con una ruta exitosa desde el control hasta el inicio del enfoque de eliminación de la enfermedad como problema de salud pública. La estrategia en común desarrollada desde el inicio ha sido ejecutar una combinación de búsqueda pasiva y activa de los casos de TB mediante un enfoque de tamizaje en serie con prioridad para los grupos vulnerables.<sup>4-6</sup>

En Cuba, el PNCET establece un proceso de búsqueda de casos con dos subprocesos secuenciales:<sup>4</sup>

- a) Localización de personas sugestivas de padecer probablemente la TB (personas de grupos poblacionales vulnerables que presentan un cuadro clínico catarral con tos productiva persistente de  $\geq 21$  días de duración o un cuadro clínico insidioso con síntomas/signos generales tales como fiebre vespertina, pérdida de peso, astenia, sudoraciones nocturnas).
- b) Detección de casos de TB (personas con diagnóstico de TB confirmada microbiológicamente o con diagnóstico clínico). La mayoría de los estudios se dirigen a buscar la TB pulmonar (TBp) porque constituyen algo más del 80% de los casos, principalmente los contagiosos.

En el plan de acción de la última versión del programa, se describe claramente el comienzo del tamizaje a partir de la tos productiva persistente, síntoma de comienzo más frecuente, incluido también en los casos que tienen la coinfección TB/VIH, si tienen afectación pulmonar. Esto es importante porque es la forma clínica catarral la que produce la transmisión efectiva de la TB mediante la aspiración de los núcleos de Wells. Otras formas de presentación como la hemoptoica, pleural, insidiosa o general son menos frecuentes. Cuando solo hay síntomas generales y no hay tos productiva, la transmisión no se produce o es insignificante.<sup>7</sup>

Las directrices consolidadas de la OMS para el diagnóstico de la TB y sobre la detección sistemática de la TB exponen las evidencias de la utilidad de las pruebas moleculares rápidas y del uso de la radiografía digital para contribuir a reducir la brecha del importante número de casos desconocidos que enferman cada año y perpetúan la transmisión en la comunidad.<sup>8,9</sup>

¿Cuáles son las posibles alternativas tecnológicas del tamizaje de la TB aplicables en el contexto cubano actual, con condiciones económicas limitadas, para seguir avanzando hacia la eliminación de la TB como problema de salud pública (ETBPSP)?

El objetivo de este trabajo es describir las alternativas de los procesos para la búsqueda y diagnóstico de los casos de TB en Cuba adaptadas a la situación actual. Para la consecución del objetivo se siguió el método histórico lógico apoyados en la técnica de revisión documental bibliográfica narrativa.

## Localización y detección de casos de TB

El consenso de la recomendación de los organismos internacionales (Organización Panamericana de la Salud (OPS)/OMS, Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias-UICTER) es el de aplicar un TAMIZAJE EN SERIE incluyendo el Xpert-MTB/RIF®.<sup>8-10</sup> En Cuba se dispone de seis equipos GeneXpert ubicados en las provincias: La Habana (2), Mayabeque, Villa Clara, Camagüey y Holguín, con suministros irregulares de los cartuchos para el diagnóstico. De este modo, es difícil obtener los resultados programáticos deseados.

Por esta razón, hemos presentado a la Comisión Nacional de Control y Eliminación de TB de la Dirección Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública (Minsap) tres alternativas para posibilitar el enfrentamiento de la afectación para la ejecución de la búsqueda de TB, lo que fue aprobado en reunión correspondiente de 2019. Esto está en consonancia con el cuarto principio de la estrategia FIN de la TB y su iniciativa Marco de Eliminación de la TB para países de baja incidencia.<sup>1</sup>

Es importante comprender que detenernos en una búsqueda de casos insuficiente significa estancarnos en el progreso hacia ETB-PSP o tal vez peor, retroceder en la mayoría de los territorios del país.

## Alternativas asequibles

Planteamos tres alternativas para su aplicación diferenciada en territorios con diferentes condiciones de recursos, situación geográfica y epidemiológica.

Las tres alternativas de tamizaje secuencial inician el proceso en la localización de personas con síntomas respiratorios de más de 21 días (SR+21); continúan con la realización de radiografía de tórax y en último plano proponen los estudios microbiológicos de laboratorio como pruebas confirmatorias. En consonancia con las recomendaciones de la OMS, se promueve el uso de la radiografía de tórax (Rx-T) como una herramienta importante, con una suficiente sensibilidad para contribuir al diagnóstico de la TB pulmonar seguido de la realización de los exámenes bacteriológicos.<sup>11</sup> En entornos con baja prevalencia de TB, como nuestro país, el tamizaje por síntomas selecciona muchos pacientes afectados por otras enfermedades respiratorias, lo que conlleva realizar un número de pruebas de laboratorio muy alto para encontrar cada caso de TB, a la vez que incrementa la proporción de falsos positivos con el daño consecuente por tratamiento innecesario y sus efectos no deseados. En este contexto, combinar el empleo de Rx-T como prueba inicial en el tamizaje, entre los sintomáticos respiratorios, puede contribuir a disminuir el número de individuos que es necesario investigar por las pruebas de laboratorio, enfocados en los grupos de mayor riesgo de padecer TB.<sup>11</sup>

Debe fijarse bien que en todas las alternativas el TAMIZAJE transcurre así:

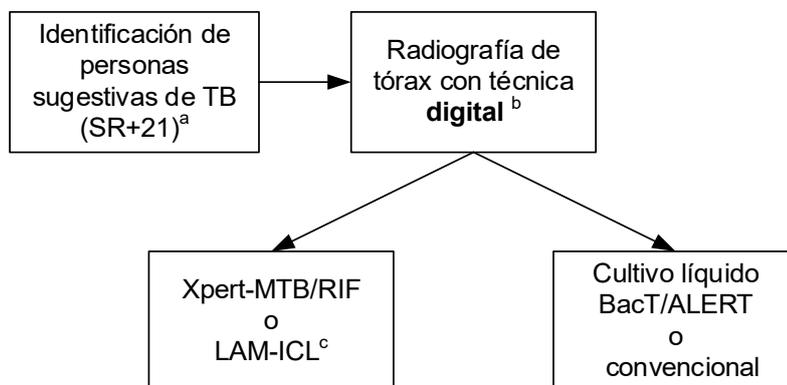


Las alternativas son:

## Alternativa A

Figura 1.

Algoritmo ideal que deberá extenderse lo más ampliamente posible.



<sup>a</sup> En grupos vulnerables como en personas viviendo con VIH (PVV) se investigan los SR $\leq$ 20 días o con síntomas generales.

<sup>b</sup> Equipos fijos y además móviles para pesquisar en instituciones cerradas y fijos en centros hospitalarios y policlínicos.

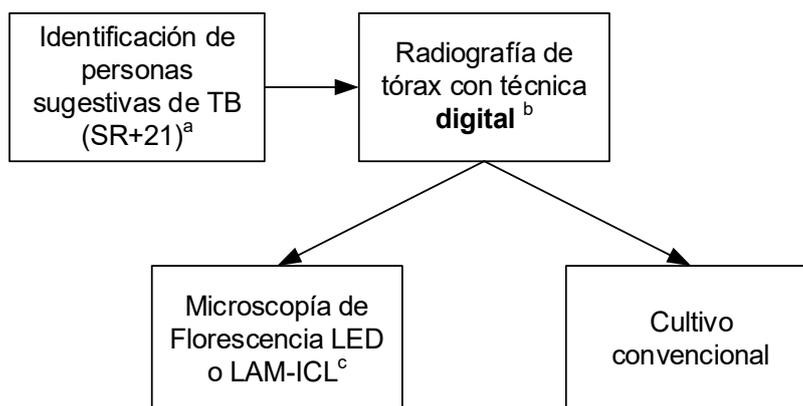
<sup>c</sup> Lipoarabinomanano en orina (si está disponible) en PVV con infección por VIH en fase avanzada, enfermedad grave, recuento de linfocitos CD4

El examen de Rx-T con tecnología digital, además de ser suficientemente sensible para el objetivo inicial planteado, aumenta el rendimiento de la búsqueda de casos, lo que facilita un mejor acceso a esta herramienta de pesquisa y diagnóstico con un menor tiempo de procesamiento y reducción del impacto ambiental por el revelado de las películas. Mucho más útiles son los equipos móviles portátiles para el tamizaje de la TB y otras enfermedades respiratorias que pueden mejorar el acceso fuera de los centros de salud a determinadas poblaciones difíciles de alcanzar, como por ejemplo los congregados en instituciones cerradas como las penitenciarías y hospitales psiquiátricos.<sup>8,12-14</sup>

## Alternativa B

Figura 2.

Algoritmo alternativo para territorios que carecen de acceso a la prueba molecular.



<sup>a</sup> En grupos vulnerables como en PVV, se investigan los SR $\leq$ 20 días o con síntomas generales

<sup>b</sup> Equipos fijos y móviles para pesquisar en instituciones cerradas, y fijos en centros hospitalarios y policlínicos

<sup>c</sup> Lipoarabinomanano en orina (si está disponible) en PVV con infección por VIH en fase avanzada, enfermedad grave, recuento de linfocitos CD4 bajos

La microscopía de fluorescencia con diodos emisores de luz (MF-LED, en inglés) es factible para ejecutarse en las unidades del nivel local, laboratorios regionales o municipales, así como en las áreas de salud de zonas lejanas montañosas.

Estudios realizados a nivel mundial han documentado similar o superior sensibilidad y especificidad para MF-LED en comparación con la microscopía convencional basada en tinción de

Ziehl-Neelsen (ZN) para la detección de casos de TB con baciloscopia positiva. Además, se reportó que la MF-LED consumía menos tiempo de lectura por portaobjetos porque se examinan con menos aumento que la tinción de ZN cubriendo un área mucho mayor. Por otro lado, en comparación con la microscopía convencional, la MF-LED necesita menos mantenimiento y se puede operar incluso con baterías.<sup>15,16</sup>

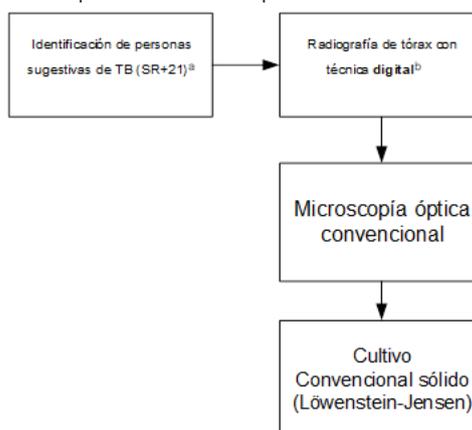
Otra técnica rápida, recomendada por la OMS, es la detección en orina del lipoarabinomano (LAM) componente de las paredes de las micobacterias mediante inmunocromatografía de flujo lateral (ICL), (en español: LAM-FL). La prueba LAM-ICL ayuda a diagnosticar la TB activa en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH con signos y síntomas sugestivos de TB o con infección por el VIH en fase avanzada o en enfermos de gravedad o que presentan un recuento bajo de linfocitos T CD4. Es una prueba simple (se trata de una tira reactiva para usar en orina) y muestra los resultados en 25 minutos.<sup>9,17</sup> Esta última novedosa prueba aún no se encuentra disponible en el país, y valdría el esfuerzo investigar si los reactivos y el proceso de LAM podrían introducirse a la producción nacional.

Muy importante ha sido la introducción de algunas de las nuevas herramientas de laboratorio en el laboratorio nacional de referencia de TB.<sup>18-21</sup>

### Alternativa C

Figura 3.

Algoritmo para los territorios que solo poseen técnicas ópticas convencionales.



ª En grupos vulnerables como en PVV se investigan los SR≤20 días o con síntomas generales

ª Rx. de tórax convencional si no está disponible la técnica digital

Todavía la alternativa C es la más aplicada en el territorio nacional, pero deberá utilizarse cada día menos en favor de la B y la A. No podemos desconocer que, con sistematicidad y buena calidad, contribuyó a ganar el éxito del control de la TB, con una disminución en la incidencia desde 65,0 casos por 100 000 habitantes en 1965 hasta 6,2 en 2019. Lo bueno no debe convertirse en enemigo de lo mejor y viceversa. Acelerar la reducción de la incidencia de la TB necesita más rapidez y sensibilidad/especificidad del diagnóstico confirmatorio, junto con el conocimiento de la susceptibilidad de MTB a los fármacos terapéuticos.

No sería acertado ni juicioso detener la extensión de la MF-LED a todo el país para asegurar una alternativa efectiva, mientras no dispongamos de la otra mejor, atendiendo a lo siguiente:

- Al inicio de 2022, el PNCET cubano solo contaba con seis equipos GeneXpert.
- Se ha establecido que la prueba Xpert-MTB/RIF®, dado su baja disponibilidad en Cuba, se realice solo a sujetos de algunos grupos poblacionales vulnerables priorizados, fundamentalmente PVV y privados de libertad (PPL). El porcentaje de casos de TB diagnosticados en PVV más las PPL es ≈30% del total de notificados anualmente. Esto significa que el 70% de los casos son diagnosticados en otros GV que no reciben las pruebas moleculares, pero im-

plica que no cumple el propósito deseado. Así, en los reportes de Cuba al programa mundial de TB se evidencia que, del total de casos notificados en los años 2019, 2020 y 2021, solo alcanzaron ser diagnosticados con las pruebas moleculares rápidas el 27%, 22% y 9,4%, respectivamente.<sup>3,22-23</sup>

- Debido a que los equipos GeneXpert, en la práctica, atienden a extensos territorios y poblaciones —Oriental, Central, Occidental— su cobertura es todavía insuficiente para el propósito deseado.

## Comentarios finales

El PNCET aspira a minimizar la brecha entre los casos de TB estimados y los notificados para lo cual debe aumentarse la cobertura real del diagnóstico rápido y temprano de la TBp.

Para obtener resultados más rápidos y efectivos en la búsqueda de casos, y en la identificación de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) a los fármacos, se debe aplicar pruebas moleculares como el Xpert-MTB/RIF®.<sup>9,10</sup> Las evidencias sobre los beneficios de la prueba LAM-ICL para el diagnóstico y pesquisa de la TB en un grupo particular de las PVV hacen necesario reflexionar en la utilidad de su introducción en el país, como una de las alternativas en estos grupos difíciles de alcanzar.<sup>9,18</sup>

Un gran obstáculo para ejecutar el proceso de búsqueda de casos con el empleo de estas pruebas rápidas es el bloqueo económico, comercial y financiero impuesto a Cuba<sup>24</sup> que impide la adquisición de los equipos y/o insumos necesarios para cubrir la red nacional del programa.

La búsqueda de casos de TB, establecida por el Programa Nacional de Lucha Antituberculosa de 1963, aplicó el tamizaje en serie en dos modos: a) identificación de personas con cuadros clínicos sugestivos de TB en las consultas externas y servicios de hospitalización de los hospitales generales y antituberculosos, además de las consultas de los dispensarios anti-TB; b) exámenes foto-radiográficos<sup>25,26</sup> en poblaciones seleccionadas y para el “Carné de Salud” de los trabajadores (de producción y de servicios), utilizando equipos fijos y móviles de foto-radiografías de tórax con películas de 35 o 100 mm. En el proyecto 0400 Cuba/OPS, integrado dentro de los servicios generales de salud,<sup>27</sup> siempre se iniciaba el tamizaje en serie con la identificación de la tos persistente, lo que era seguido por la baciloscopia y el cultivo de los esputos para MTB. Las Rx-T acompañaban la identificación del tipo de lesiones y definían los daños bronco-pleuro-pulmonares en pacientes con exámenes bacteriológicos negativos a MTB.

Con el surgimiento de las Comisiones Provinciales de Diagnóstico de TBp con baciloscopia negativa en 1995, los exámenes de Rx-T incrementaron su aplicación y utilidad para el diagnóstico.<sup>28</sup> Con su aplicación, técnica y gerenciamiento apropiados se obtuvo otro notable impacto del Programa de Control de la TB.

El sistema nacional cubano de salud, único, gratuito y con cobertura universal permite el acceso a un diagnóstico radiológico de calidad, con sus servicios disponibles con especialistas en todos los hospitales de atención secundaria y terciaria, sumados a los 449 policlínicos (centros de atención primaria de salud)<sup>29</sup> operados con técnicos y licenciados en imagenología, y asesorados por especialistas en radiología. Se fortaleció la certeza del diagnóstico con las consultas a las comisiones provinciales si surgen dudas durante el proceso de diagnóstico.<sup>30-32</sup>

La estrategia para el diagnóstico y manejo de la TB en edades pediátricas logró también un importante impacto con la creación de comisiones provinciales y el Centro Nacional de Referencia para la TB Infantil, con pediatras especializados en enfermedades respiratorias quienes, en coordinación con los profesionales de la APS, monitorean el tratamiento de la TB activa y la infección tuberculosa latente. Además, participan en el control de contactos de TB y en la evaluación de casos dudosos o con sospecha clínica en estos grupos de edades.<sup>6,33-35</sup>

El impacto favorable en la reducción de la carga de la TB en Cuba se ha logrado con este enfoque de búsqueda de casos a partir de los síntomas de tos productiva persistente, incluido el grupo de PVV en quienes estos síntomas se identifican entre el 75-80% de los casos. Sin embar-

go, también debe explorarse en ellos la presencia de síntomas generales como la fiebre, pérdida de peso y sudoraciones nocturnas; igualmente, se beneficiarían de la inclusión de la Rx-T según la experiencia de los casos en Cuba, en el que las lesiones radiológicas compatibles con la TB se identificaron entre el 74-84% de los casos.<sup>36,37</sup>

Vale reiterar que actualmente la Rx-T resulta muy útil para brindar óptima eficiencia a la búsqueda de casos de TB. Puede extenderse su poder ahorrativo mediante los equipos con tecnología digital que aportan mayor costo-efectividad. Además, los equipos de Rx digitales móviles facilitan las acciones programáticas preventivas del control de la TB. En general, esta tecnología se está extendiendo a todos los servicios del país como política innovadora para incrementar la eficiencia de la atención de la salud.

Los algoritmos recomendados actualmente para el tamizaje, además de su mejor costo-efectividad, reflejan la experiencia acumulada desde la década de 1960.<sup>5,6,38</sup> La tecnología que incluye la Rx-T digital no solo contribuiría con el diagnóstico de lesiones de TB activa, también con las evidencias de posibles lesiones de TB inactiva, engrosamientos de la aorta y mediastinal, todos de interés clínico. La interpretación estandarizada con procesos tecnológicos modernos de inteligencia artificial evita la doble lectura y asegura un diagnóstico dentro de un límite de calidad aceptable.<sup>39</sup>

La TB se elimina barrio por barrio,<sup>40</sup> consejo popular por consejo popular, área de salud por área de salud, municipio por municipio; las tecnologías recomendadas internacionalmente<sup>8,9</sup> deberán ser accesibles para todas las áreas de salud de los 168 municipios del país hasta el año 2035 y más allá.

Optimizar la búsqueda de casos de TB oportunamente es imprescindible para alcanzar los hitos y las metas establecidas en el PNCET. Las condiciones objetivas desfavorables imperantes en el mundo y en Cuba, debidas además a la pandemia de COVID-19, los cambios climáticos desfavorables, los conflictos bélicos y el bloqueo económico, producen consecuencias adversas importantes que están limitando la capacidad nacional para ampliar la implementación del algoritmo de laboratorio con las pruebas moleculares rápidas recomendadas.<sup>8-10</sup> La llegada de la COVID-19 revirtió algunos de los logros alcanzados hacia la ETB-PSP.<sup>24,41-42</sup> Aun así, poseemos las potencialidades suficientes para mantener gran resiliencia y continuar avanzando. Lo apropiado, tal vez, es fomentar la producción nacional de algunas tecnologías. Estamos obligados a aprovechar mejor, es decir, con máxima eficiencia, la tecnología disponible hasta que gradualmente podamos sustituirla por la mejor existente en este momento. Por otra parte, debemos accionar para introducir la producción nacional de pruebas diagnósticas como el LAM-ICL.

En conclusión, optimizar la efectividad y eficiencia del PNCET es necesario en la práctica cotidiana acorde con las condiciones actuales sin desechar los esfuerzos para implementar lo más avanzado.

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

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

**Contribuciones de los autores:** Conceptualización: ERGO, AGD. Investigación: ERGO, AGD. Metodología: ERGO, AGD. Visualización: AGD, RMFT, AMR, YAR. Redacción -borrador original: ERGO, AGD. Redacción- revisión y edición: AGD, ERGO, AMR, YAR, LAP, RMFT, JRGC, SMBG.

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

## Referencias

1. World Health Organization. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2014. 13; 2014. [Internet] [Consultado 30 dic 2021] Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/132231/1/9789241507707\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/132231/1/9789241507707_eng.pdf?ua=1).

2. Torres-Duque CA, Fuentes Z, Rendón A et al. Hoja de Ruta para la Eliminación de la Tuberculosis en Latinoamérica y el Caribe. Proyecto LATSINTB, Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)/European Respiratory Society (ERS). Arch Bronconeumol 2018;54:7-9. Doi: [10.1016/j.arbres.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.004)
3. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. [Internet] [Consultado 30 dic 2021] Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
4. Programa Nacional y Normas de Procedimientos para la Prevención y Control de la Tuberculosis. Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud Pública. La Habana 2014. pp 27-60. [Internet] [Consultado 30 dic 2021] Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa\\_2015.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa_2015.pdf)
5. González Ochoa E, González Díaz A. La tuberculosis en Cuba: del control a la eliminación. En: Colectivo de autores. Organización Panamericana de la Salud: 120 años con Cuba. Editorial Ciencias Médicas; 2022: pp. 212-219.
6. González Ochoa E, Díaz Rodríguez R, Suárez Álvarez L et al. Eliminación de la tuberculosis en Cuba: contribuciones recientes, resultados y desafíos. Rev Cubana Med Trop 2017; 59: 3.
7. Rieder HL, Yuan Chiang C, Gie RP, Enarson DA. Crofton's Clinical Tuberculosis. International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Third edition. Macmillan, Malaysia, 2009.
8. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. [Internet] [Consultado 30 dic 2021] Disponible en: <http://apps.who.int/iris>.
9. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. [Internet] [Consultado 30 dic 2021] Disponible en: <http://apps.who.int/iris>.
10. Global Laboratory Initiative. GLI model TB diagnostic algorithms. [Internet] [acceso 30 /12/ 2021] Disponible en: [http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI\\_algorithms.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf)
11. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. World Health Organization 2016. [Internet] [acceso 30 /12/ 2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252424>
12. Oliva Núñez N, Calzado Benítez A, Vergara Águila R, González Díaz A, González Ochoa E. Radiografía de tórax en la detección de tuberculosis: una herramienta importante en grupos vulnerables. Invest Medicoquir 2019; 11:S1.
13. Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo Jensen B, Døssing M. Radiographic spectrum of adult pulmonary tuberculosis in a developed country. Respir Med 1998;92(3):493-497. Doi: [10.1016/s0954-6111\(98\)90297-9](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(98)90297-9)
14. Chen-Yuan CH, Van Cleef M, Daley CH et al. Handbook for District Hospitals in Resource Constrained Settings in Quality Assurance of Chest Radiography for Better TB Control and Health System Strengthening. Tuberculosis Coalition of Technical Assistance (TBC-TA). USAID 2008. [Internet]. [Consultado 30 ene 2021] Disponible en: <https://www.challengtb.org/publications/tools/ua/XRayQAHandbook.pdf>
15. Imaz M, Allasia S, Aranibar M et al. Rendimiento de la microscopía de fluorescencia LED para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras respiratorias en laboratorios periféricos de Argentina. Biomédica 2017;37(2):164-7.
16. Chang EW, Page AL, Bonnet M. Light-emitting diode fluorescence microscopy for tuberculosis diagnosis: A meta-analysis. Eur Respir J 2016;47:929-37. Doi: [10.1183/13993003.00978-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00978-2015)
17. Global Laboratory Initiative. Aplicación práctica de la prueba de determinación del lipoarabinomano en orina mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL) para la detección de la tuberculosis activa en personas con VIH. Geneva: Stop TB Partnership 2021. [Internet]. [Consultado 30 ene 2021] Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55189/aplicacionpracticaivhtb\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55189/aplicacionpracticaivhtb_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
18. Martínez Romero MR, Sardiñas Aragón M, García León G, Mederos Cuervo LM, Díaz B. Nuevas herramientas para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev. Cubana Med Trop 2015;67(1):41-49.
19. Martínez MR, Sardiñas M, García G, Mederos A, Díaz R. Evaluation of BacT/ALERT 3D System for Mycobacteria Isolates. Journal of Tuberculosis Research 2014;2:59-64. Doi: [10.4236/jtr.2014.2207](https://doi.org/10.4236/jtr.2014.2207).
20. Martínez Romero MR, Pedrera Pozo N, García León G, Sardiñas Aragón M, Mederos Cuervo LM, Díaz Rodríguez R. Validación de la microscopía de fluorescencia LED para el diagnóstico de tuberculosis en Cuba. Rev CENIC Cienc Biol 2022;52(3):259-66.
21. Martínez-Romero MR, Secretario-Chilemo T, Lemus-Molina D et al. Evaluación del Xpert MTB RIF para el diagnóstico de tuberculosis y detección de resistencia a rifampicina en grupos vulnerables. Neumol Cir Torax 2019; 78(3):284-289.
22. WHO. Global tuberculosis report 2020. [Internet]. [Consultado 30 dic 2021] Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>.
23. WHO. Global tuberculosis Report 2021. [Internet]. [Disponible 30 dic 2021] Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240037021>.
24. Ministerio de Relaciones Exteriores. CUBA vs Bloqueo. Informe de Cuba en virtud de la Resolución 74/7 de la Asamblea General de las Naciones Unidas: "Necesidad de poner fin al bloqueo económico, comercial y financiero impuesto por los Estados Unidos de América contra Cuba". 2021. [Internet]. [Consultado 06 ene 2021] Disponible en: <http://www.minrex.gob.cu/es/informe-de-cuba-en-virtud-de-la-resolucion-74-7-de-la-asamblea-general-de-las-naciones-unidas>
25. Beldarrain Chaple E. La lucha antituberculosa en la primera década de la salud pública revolucionaria. Rev Cubana Salud Pública 2012;38(2):192-213.
26. Aldereguía Lima G, Coro del Pozo A, Lage Salceiro A, Casanova A, Fernández Vila D. Evaluación del primer año del Programa Nacional de Lucha Antituberculosa 1965. En: González Ochoa E, Armas Pérez L, Tuberculosis en Cuba, asegurando la sostenibilidad hacia su eliminación como problema de salud pública 1963-2019. Editorial Lazo Adentro, La Habana, 2020; pp. 52-64.
27. Proyecto O/400. Cuba/OPS. Programa Nacional de Control de Tuberculosis. En: Tuberculosis en Cuba, asegurando la sostenibilidad hacia su eliminación como problema de salud pública 1963-2019. Editorial Lazo Adentro, La Habana, 2020; pp. 103-126.
28. Sevy Court J, Machado Molina D, Carreras Corzo L, González Ochoa E. Antecedentes de la Comisión Provincial de Tuberculosis de Ciudad de La Habana para el estudio de enfermos presuntivos microbiológicamente negativos (Carta). Rev Cubana Med Trop 2004; 56(7):234-6.
29. Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública 2021. [Internet]. [Consultado 30 dic 2021] Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadístico-Espa%202020-Definitivo.pdf>
30. Matthys F, Pérez MP, Díaz SV et al. Diagnostic validity of an expert tuberculosis commission that assists the diagnosis of bacteriologically negative suspected TB cases in Havana, Cuba. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2009;103(1):52-8.
31. Peralta Pérez M, Arroyo Rojas L, Machado Molina D et al. Comisión de diagnóstico de casos sospechosos de tuberculosis con baciloscopia negativa: aceptabilidad del servicio por los médicos presentadores. Revista Cubana de Medicina Tropical 2015; 67(1): 50-58.
32. Sevy Court J, Machado Molina D, Armas Pérez L et al. Una alternativa para mejorar el diagnóstico de la tuberculosis con baciloscopia negativa y otros problemas broncopulmonares en Cuba. Arch Bronconeumol 2008;44(11):604-10. Doi: [10.1157/13128327](https://doi.org/10.1157/13128327)
33. Abreu G, González JA, González E et al. Cuba's strategy for childhood tuberculosis control, 1995–2005. MEDICC Rev 2011;13(3): 29-34. Doi: [10.37757/MR2011V13.N3.7](https://doi.org/10.37757/MR2011V13.N3.7)
34. Abreu Suárez G. El reto de la tuberculosis infantil. Rev Cubana Pediatr 2016;88:262-5.
35. Abreu-Suárez G, González-Valdés JA, González-Ochoa E, Suárez-Álvarez L. The Challenge of Eliminating Childhood Tuberculosis in Cuba. MEDICC review 2019; 21(4):59–63. Doi: [10.37757/MR2019.V21.N4.10](https://doi.org/10.37757/MR2019.V21.N4.10)
36. Reyes Corcho A, Díaz Jidy M, Pérez Roríguez A. Tuberculosis y SIDA: algunos aspectos clínicos y epidemiológicos en 72 enfermos cubanos. Rev Cubana Med Trop 2004;56(1):35-41.
37. Reyes Corcho A, Capó de Paz V, Díaz Jidy M, Pérez Ávila J, Bouza Jiménez Y. Tuberculosis y SIDA en Cuba: Estudio de dos

- series de casos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006;19(1):16-27.
38. Geser A, Thorup I. Geographical variations in the prevalence of chest x-ray abnormalities detected in tuberculosis surveys in eight African countries south of the Sahara. *Bull World Health Organ* 1967;36(5):801-20.
  39. Kulkarni S, Jha S. Artificial Intelligence, Radiology and Tuberculosis: A Review. *Acad Radiol* 2020;27(1):71-75.
  40. Cegielski JP, Griffith DE, McGaha PK et al. Eliminating Tuberculosis One Neighborhood at a Time. *Am J Public Health* 2014;104(2):S214-S33. Doi: [10.2105/AJPH.2012.300781](https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300781).
  41. Díaz-Rodríguez R, Lemus-Molina D, Martínez-Romero M. La tuberculosis en Cuba en tiempos de COVID-19: ¿retroceso en su plan de eliminación? *Rev Cubana Med Trop* 2020;72(3).
  42. 42-Pai M, Kasaeva T, Swaminathan S. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care — A Path to Recovery. *N Engl J Med* 2022;386(16):1490-1493. Doi: 10.1056/NEJMp2118145



**¡Toda América Latina unida en ALAT!**



#ALAT2024 #LatinoaméricaInspira • [www.alatorax.org](http://www.alatorax.org)



La voz científica  
de la Salud Respiratoria  
latinoamericana

RECIBIDO:  
13 abril 2023  
ACEPTADO:  
13 julio 2023

# Carcinomatosis peritoneal en cáncer de pulmón: revisión de la literatura con reporte de caso

*Peritoneal Carcinomatosis in Lung Cancer: Literature Review with a Case Report*

Iván Triana<sup>1</sup>, Angela Aguirre<sup>2</sup>, Jairo Roa<sup>3</sup>, Olga Milena García<sup>4</sup>, Germán Esguerra<sup>5</sup>, Javier Segovia<sup>6</sup>

Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia

AUTOR CORRESPONSAL:

Iván Camilo Triana: [camilotrianaa@gmail.com](mailto:camilotrianaa@gmail.com)

Iván Triana  
<https://orcid.org/0000-0002-8349-5576>  
Angela Aguirre  
<https://orcid.org/0009-0002-2999-1250>  
Jairo Roa  
<https://orcid.org/0009-0002-3149-7390>  
Olga Milena García  
<https://orcid.org/0000-0002-9921-883X>  
Germán Esguerra  
<https://orcid.org/0009-0004-5402-7230>  
Javier Segovia  
<https://orcid.org/0000-0001-8971-0911>

## Resumen

En Colombia, para 2020, el cáncer de pulmón se reportó como la segunda neoplasia con mayor incidencia y la primera con mayor tasa de mortalidad según las cifras del ministerio de salud de Colombia. El compromiso peritoneal en el cáncer de pulmón es algo extremadamente raro, se considera <1%. A continuación, exponemos un caso de carcinomatosis peritoneal en cáncer de pulmón en un hospital en la ciudad de Bogotá. Se incorpora una posterior revisión descriptiva de la literatura de los casos clínicos de carcinomatosis peritoneal en cáncer de pulmón reportados en la literatura mundial en los últimos 20 años, con el objetivo de resumir las principales características de estos pacientes que permiten plantear hipótesis de su enfoque terapéutico y pronóstico.

**Palabras clave:** carcinomatosis, metástasis, cáncer de pulmón, célula no pequeña, perfil molecular.

## Abstract

In Colombia for 2020, lung cancer was reported as the fifth neoplasm with the highest incidence and the second with the highest mortality rate. Peritoneal involvement in lung cancer is extremely rare, it is considered <1%. Next, we present a case of peritoneal carcinomatosis in lung cancer in Bogotá, with a subsequent literature review of the literature of clinical cases of peritoneal carcinomatosis in lung cancer reported in the world literature in the last 20 years. The aim is to summarize the main characteristics of these patients that allow to hypothesize their prognostic and therapeutic approach.

**Key words:** lung cancer, carcinomatosis, molecular profile.

## Introducción

El cáncer de pulmón es la segunda neoplasia con mayor incidencia a nivel mundial y la primera neoplasia con mayor tasa de mortalidad. En Colombia para 2020, se reportó como la quinta neoplasia con mayor incidencia y la segunda con mayor tasa de mortalidad, según GLOBOCAN 2020. Con el avance de las tecnologías en salud se han desarrollado múltiples terapias sistémi-

cas que han ido mejorando los tiempos libres de progresión y de supervivencia global. Dentro de ellas, se cuenta con la inmunoterapia, terapia blanco-dirigida (EGFR, ALK, ROS1). El compromiso peritoneal en el cáncer de pulmón como debut o como progresión es algo extremadamente raro, se considera <1%. Actualmente no existe claridad sobre el pronóstico ni la mejor opción terapéutica para estos pacientes, dado que el perfil molecular de estas neoplasias es poco conocido y no es una patología común, habiendo limitación en la práctica médica sin un mayor conocimiento en el manejo.

Con el fin de resumir la mayor evidencia disponible en estos pacientes, se realizó una revisión de literatura en Pubmed, EMBASE, Cochrane, LILACS, en idioma inglés y español, utilizando la ecuación de búsqueda ("peritoneal carcinomatosis" AND "lung cancer") con sus términos Mesh asociados y en traducción al español. Se incluyeron casos con confirmación patológica de los implantes peritoneales y diagnóstico patológico de cáncer de pulmón de célula no pequeña. Se encontraron 159 casos en los últimos 20 años, ningún estudio prospectivo, solo se encontraron series de casos, ningún caso reportado en Latinoamérica.

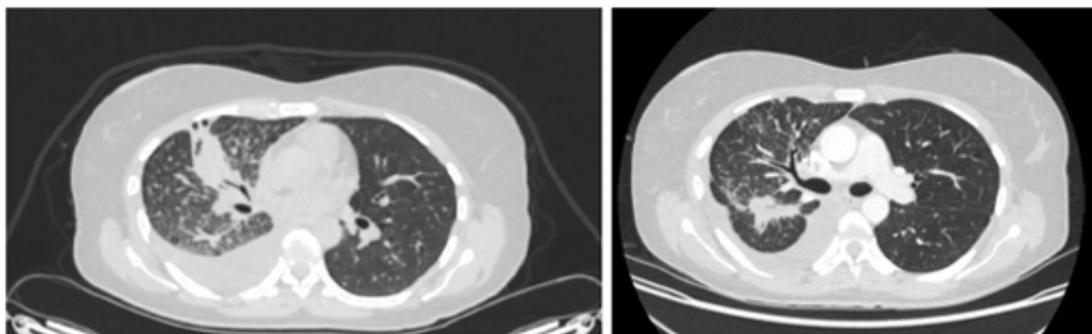
A continuación, exponemos un caso de carcinomatosis peritoneal en cáncer de pulmón en Bogotá, Colombia; con un posterior análisis descriptivo de la literatura encontrada.

### Caso clínico

Paciente femenino de 42 años sin antecedentes patológicos, ni exposición a cigarrillo. Ingresó por cuatro meses de dolor lumbar irradiado a glúteo izquierdo que dificultaba la marcha. Se realizó una resonancia magnética de columna con evidencia de lesiones infiltrativas de características neoplásicas en L2-L4. Ante sospecha de malignidad, se realizó tomografía de tórax y abdomen con hallazgos de masa espiculada en pulmón derecho en el segmento lateral del lóbulo medio de aspecto neoplásico, derrame pleural ipsilateral, moderada cantidad de líquido perihepático y periesplénico, algunos ganglios subcentrimétricos en cadenas ilíacas que realzan con el contraste, múltiples lesiones óseas por compromiso poliostótico esclerótico y lítico (figura 1).

#### Figura 1.

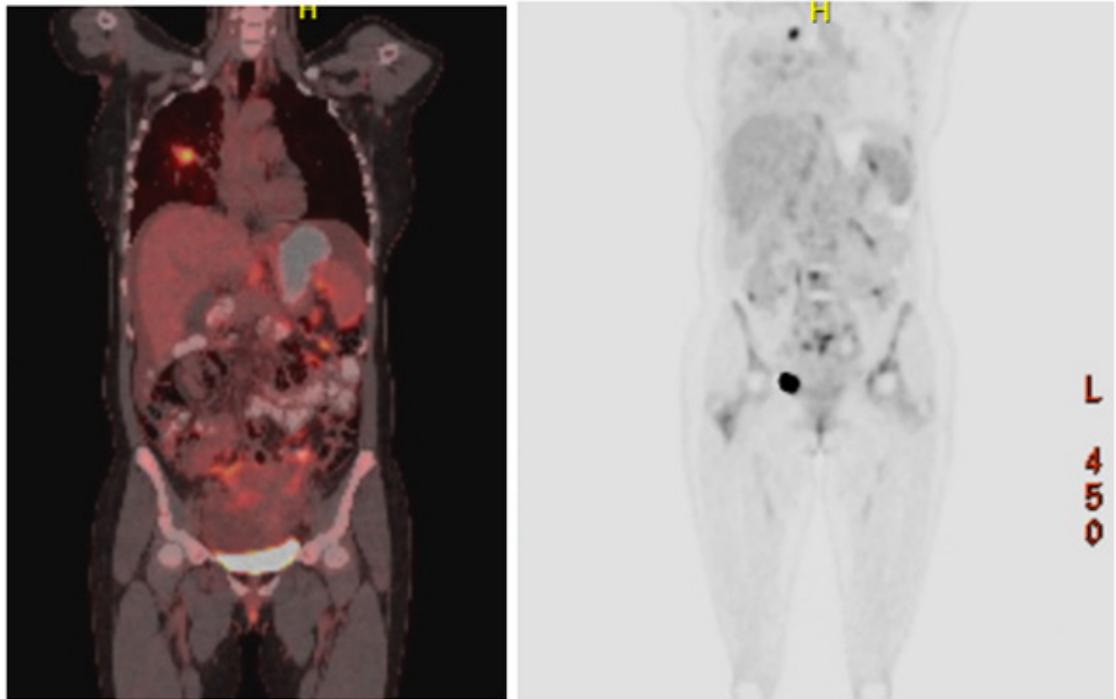
Tomografía de tórax donde se evidencia lesión primaria



Se realizó broncoscopia para obtener material histológico de la lesión en pulmón, con hallazgos en la patología compatible con adenocarcinoma infiltrante positivo TTF1 negativo para P40, compatible con primario pulmonar. Ante hallazgos en abdomen, se decide realizar PET CT (figura 2), con múltiples marcaciones peritoneales que indican alta sospecha de malignidad. Se presenta caso en junta multidisciplinaria, donde se considera posible compromiso abdominal por un segundo primario vs. compromiso metastásico por cáncer de pulmón, por lo que se decide llevar a laparoscopia diagnóstica. En material histológico, se evidencian múltiples implantes peritoneales con hallazgos en patología de neoplasia epitelial, con reactividad para citoqueratina 7, TTF1, napsina y negatividad para citoqueratina 20, calretinina, wt1, pax8, cdx2 y gata3, considerando compromiso metastásico de origen pulmonar.

**Figura 2.**

PET-CT al diagnóstico



Con estos hallazgos se lleva nuevamente a junta multidisciplinaria donde se considera paciente con adenocarcinoma de pulmón estadio IV, con carcinomatosis peritoneal, estudio de inmunohistoquímica con EGFR y ALK negativo, PD1L>5% y se inicia manejo por oncología con carboplatino, pemetrexed y pembrolizumab. Actualmente, lleva un tiempo de seguimiento de 9 meses con enfermedad estable. Dentro de los primeros dos meses, la paciente presenta ascitis a tensión que requiere drenaje mediante paracentesis, posteriormente la semiología abdominal mejora hacia el tercer mes. No ha vuelto a requerir nuevo procedimiento abdominal, ni referir nuevos síntomas gastrointestinales. Adicionalmente a nivel pulmonar, la paciente presenta mejoría del derrame pleural sin requerir de procedimientos invasivos adicionales.

**Revisión descriptiva de la literatura**

Se pudo realizar un análisis descriptivo en 130 casos de los 159 reportados en la literatura. Se encontró: promedio de edad 54 años, exposición a cigarrillo en el 65,6%, adenocarcinoma 86%, escamocelular 2,3%, mutación EGFR en 25%, ALK 4,4%, ROS1 3%, mutación no testada 18,7%. En todos los casos de la literatura, no hay información sobre la expresión de PDL1. Se realizó un cálculo de mediana de supervivencia según los informes, con una mediana de 3-12 meses. En la tabla 1 se resumen todas las características de los casos descritos en la literatura.

**Tabla 1.**

Revisión descriptiva de la literatura

CARACTERÍSTICAS	N: 130
EDAD (Años)	Media 54 Años Rango: 27-75 Años
Exposición a Cigarrillo	65.6%
Histología	
Adenocarcinoma	86%
Escamocelular	2.3%
Desconocido	18.7%
EGFR	25%. HR 0.46 IC (0,21-0,99)
ALK	4.4%
ROS1	3%
BRAF	0.7%
PDL1	Sin información
Mediana de supervivencia	3-13 meses.

En un estudio de series de casos, se reportó un análisis multivariado de 43 casos, donde se evidenció que los pacientes con EGFR positivo tenían un HR 0.46 IC (0,21-0,99) con una  $p < 0.05$ . Sin embargo, hay que entender el tipo de estudio y sus limitaciones.

## Discusión

Como se ha descrito previamente en la literatura, el cáncer de pulmón tiene preferencia metastásica a nivel cerebral y hepático. No obstante, se han descrito y documentado casos en la literatura de metástasis viscerales-peritoneales, sobre todo en hallazgos de autopsias antiguas del 2%. Teniendo en cuenta la baja incidencia, se demuestra la importancia de la publicación de estos tipos de casos en la literatura.

En el caso de la metástasis a nivel de la carcinomatosis peritoneal (CP), se asocia en mayor frecuencia al subgrupo del adenocarcinoma y carcinoma de células grandes, como se evidenció en nuestra revisión descriptiva de casos.<sup>1-3</sup> Las metástasis documentadas de primario pulmonar son el cerebro (47%), los huesos (36%), el hígado (22%), las glándulas suprarrenales (15%), la cavidad torácica (11%) y los ganglios linfáticos distantes (10%). La carcinomatosis peritoneal (CAP) es un evento clínico raro en pacientes con cáncer de pulmón (CP).<sup>1,2</sup>

Recientemente, se publicó una revisión por Siragusa L. et al., con 2783 pacientes con cáncer de pulmón y compromiso peritoneal. En esta revisión, se calculó que la prevalencia de compromiso peritoneal fue aproximadamente del 2% del global de pacientes revisados, lo que indica lo poco frecuente de esta asociación, como se ha identificado previamente; y se incluyeron pacientes de célula pequeña, a diferencia de nuestra revisión que es exclusiva de célula no pequeña.<sup>4</sup> Adicionalmente, en esta revisión no hay confirmación histológica de los implantes peritoneales, lo que permite el diferencial de que se trate de segundos primarios o no sean un primario pulmonar, lo cual fue el reto diagnóstico de nuestro caso clínico y es el reto con el cual se enfrenta el personal médico en la mayoría de estos pacientes.<sup>4</sup> Es importante que nuestra revisión incluya los pacientes con debut peritoneal del cáncer de pulmón; en Siragusa L. et al. no se identifica esta cronología en todos los casos, lo cual deja aún la mención de que el debut peritoneal en cáncer de pulmón de célula no pequeña es algo extremadamente raro y puede implicar mecanismos moleculares diferentes.<sup>4</sup>

La explicación de la metástasis a nivel peritoneal no es del todo clara, aún así, hay diferentes teorías que podrían explicarla, como es el caso de expansión de contigüidad secundaria a la afectación de la serosa y su sustitución por el tumor donde finalmente da como resultado la

exfoliación de las células tumorales sobre la cavidad peritoneal. También la expansión iatrogénica donde al momento de extirpación del tumor da como consecuencia la liberación de células tumorales. La tercera causa es la diseminación a nivel hematógena, entrando a la circulación sistémica y ganglios linfáticos. Sin embargo, el mecanismo de diseminación peritoneal aislada de un cáncer de pulmón no se conoce con exactitud.<sup>5</sup>

Teniendo en cuenta la inespecificidad y variabilidad de los síntomas clínicos en los estadios iniciales o estadios más avanzados, se ha vuelto un mayor reto diagnóstico. Esto ha generado que estos pacientes se diagnostiquen en condiciones muy avanzadas de la enfermedad, lo que limita un tratamiento oportuno, como sucedió en nuestro caso clínico.<sup>5</sup>

No obstante, es a través del tiempo que se han desarrollado una sumatoria de elementos diagnósticos como es el caso de la disponibilidad de nuevas técnicas imagenológicas; la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones.<sup>2,5,6</sup> El análisis y estudios de líquido pleural y peritoneal en caso de ascitis con presencia de células tumorales, estudios inmunohistoquímico al momento de la biopsia y marcadores tumorales son herramientas adecuadas para el diagnóstico de CAP. Según diferentes autores, la presencia de mutaciones de EGFR y KRAS, reordenamientos de ALK y, rara vez, MET se podrían identificar en esta condición oncológica a nivel peritoneal.<sup>7-9</sup>

De igual manera, en la literatura se esclarece que una de las mutaciones más usuales a encontrar es TTF1 en el subgrupo de adenocarcinoma de pulmón. Este es un marcador importante para tener en cuenta en la identificación, diagnóstico del cáncer y origen primario en el caso de pacientes con metástasis peritoneal. Diferentes series reportadas hablan de una sensibilidad que osciló entre 57,5% y 76%.<sup>10,11</sup>

En la revisión de la literatura de Hanane K. et al.,<sup>3</sup> las características genéticas poblacionales muestran, en la mayoría de los casos, la presencia de EGRF y, en menor medida, ALK, KRAS, BRAF, ROS1 y MET, congruente con nuestra revisión de la literatura que incluyó un mayor número de pacientes.

Con respecto a la sobrevida de esta condición oncológica, a pesar del manejo con quimioterapia, radioterapia y cirugía en estos pacientes, es aún muy precario, teniendo en cuenta que no se cuenta con evidencia robusta, guías y pautas que busquen homogeneizar el tratamiento con un claro beneficio en el paciente. Desafortunadamente, en la actualidad se estima una sobrevida de 2 a 6 meses en la mayoría de los casos reportados. Así mismo, se brinda un tratamiento paliativo en la mayoría de los casos.<sup>3,11</sup> No obstante, hay documentación de sobrevida en algunos casos de hasta 12 meses.<sup>5</sup>

A su vez, estas sobrevidas están asociadas con una buena tipificación inmunohistoquímica y un tratamiento direccionado, como es el caso de pacientes con EGRF, con una respuesta parcial a los inhibidores de tirosina quinasa;<sup>8</sup> o en el caso de TP53, KRAS, son mutaciones que se asocian con una menor supervivencia y una peor respuesta a la radiación y las terapias adyuvantes con cisplatino, sin contar aún con algún esquema que permita aumentar la sobrevida.<sup>5</sup>

En la información recopilada se sabe que, a pesar de la quimioterapia o tratamientos adicionales, el resultado de los cánceres de pulmón con metástasis peritoneal no es muy favorable comparado con otro tipo de metástasis. Actualmente se habla de posibles terapias futuras que pudieran modificar la vida de pacientes con este diagnóstico como es el caso de la nanoterapia basada en la inmunoterapia del macrófago, pero es un tema que debe ser abordado con mayor profundidad cuando tengamos claridad del real beneficio.<sup>12</sup>

### **Mecanismo de metástasis peritoneales**

Las células siguen el flujo del líquido ascítico siendo las áreas de acumulo por fuerza de gravedad las más frecuentes. Hay 3 mecanismos descritos como son diseminación hematógena, implantación directa y ascitis quillosa; el primero es el más frecuente en enfermedad de origen extraperitoneal siendo realmente lesiones metastásicas al intestino delgado y el mesenterio.<sup>13</sup>

Respecto al tratamiento, no hay información que permita direccionar de manera diferente por compromiso anatómico peritoneal,<sup>13</sup> por lo que el tratamiento sistemático se basa en el perfil molecular. Algunos datos retrospectivos sugieren factor de mal pronóstico y probablemente menor efectividad de inhibidores de punto de chequeo.<sup>14</sup>

## Conclusión

La aparición de metástasis peritoneal secundario al cáncer de pulmón es una condición muy rara, suele acompañarse de otras metástasis sistémicas y otorga un peor pronóstico. No obstante, a través de los años, se ha tenido un mayor número de reportes y series de casos en la literatura, lo que hace evidente la necesidad de terapias con mayor impacto en la supervivencia de estos pacientes. Es claro que el tratamiento en esta condición debe ser multidisciplinario, direccionado según las características inmunohistoquímicas. Este es un punto de investigación y de futuros estudios.

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

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

**Contribuciones de los autores:** todos los autores participaron en: análisis formal, conceptualización, curaduría de datos, escritura, revisión y edición, metodología, redacción, supervisión, validación.

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

## Referencias

1. McNeill PM, Wagman LD, Neifeld JP. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Cancer* 1987;59(8):1486-9.
2. Quraishi MA, Costanzi JJ, Hokanson J. The natural history of lung cancer with pericardial metastases. *Cancer* 1983;51(4):740-2.
3. Hanane K, Salma B, Khadija B et al. Peritoneal carcinomatosis, an unusual and only site of metastasis from lung adenocarcinoma. *Pan Afr Med J* 2023; 60. Doi: 10.11604/pamj.2016.23.60.8910
4. Siragusa L, Di Carlo S, Fassari A et al. Therapeutic Strategies and Oncological Outcome of Peritoneal Metastases from Lung Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Curr. Oncol* 2023; 30: 2928-2941. Doi: 10.3390/curroncol30030224
5. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita Y, Kurishima K, Ohtsuka M, Sekizawa K. Peritoneal carcinomatosis in lung cancer patients. *Oncol Rep [Internet]*. 1 de noviembre de 2001; 1305-1307. Doi: 10.3892/or.8.6.1305
6. Kong JH, Lee J, Yi CA et al. Lung metastases in metastatic gastric cancer: pattern of lung metastases and clinical outcome. *Gastric Cancer* 2012;15(3):292-8.
7. Patil T, Aisner DL, Noonan SA et al. Malignant pleural disease is highly associated with subsequent peritoneal metastasis in patients with stage IV non-small cell lung cancer independent of oncogene status. *Lung Cancer* 2016;96:27-32. Doi: 10.1016/j.lungcan.2016.03.007
8. Sereno M, Rodríguez-Esteban I, Gómez-Raposo C et al. Lung cancer and peritoneal carcinomatosis. *Oncology Letters* 2013;6(3):705-8.
9. Nassereddine H, Sannier A, Brosseau S et al. Clinicopathological and Molecular Study of Peritoneal Carcinomatosis Associated with Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2020;26(4):2795-800.
10. Reis-Filho JS, Carrilho C, Valenti C et al. Is TTF1 a good immunohistochemical marker to distinguish primary from metastatic lung adenocarcinomas? *Pathol Res Pract* 2000;196(12):835-40. Doi: 10.1016/S0344-0338(00)80084-9.
11. Fu JX, Wang XJ, Xia M, Wang XJ. Peritoneal carcinomatosis secondary to metastatic lung cancer complicated with acute suppurative appendicitis: A case report and literature review. *Medicine* 2022;101(49):e31866. Doi: 10.1097/MD.00000000000031866.
12. Wang Y, Chen B, He Z et al. Nanotherapeutic macrophage-based immunotherapy for the peritoneal carcinomatosis of lung cancer. *Nanoscale* 2022;14(6):2304-15.
13. Siracusa L, Di Carlo S, Fassari A et al. Therapeutic Strategies and Oncological Outcome of Peritoneal Metastases from Lung Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Curr. Oncol* 2023;30(3): 2928-2941. Doi: 10.3390/curroncol30030224
14. Aarnink A, Fumet JD, Favier L et al. Role of pleural and peritoneal metastasis in immune checkpoint inhibitors efficacy patients with non-small cell lung cancer: real-world data from a large cohort in France. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 2699–2707 Doi: 10.1007/s00432-020-03262-2

RECIBIDO:  
20 mayo 2023  
ACEPTADO:  
25 agosto 2023

# Toxicidad pulmonar secundaria a bleomicina. Reporte de un caso

*Pulmonary Toxicity Secondary to Bleomycin. A Case Report*

Luis Eduardo Ramírez Bejarano<sup>1</sup>, Karen Yuliana Ramírez Iriarte<sup>2</sup>, Luisa Alejandra Maya Caicedo<sup>3</sup>, Wilmer Orlando Aponte Barrios<sup>2</sup>

Luis Eduardo Ramírez Bejarano  
<https://orcid.org/0000-0002-5945-5419>  
Karen Yuliana Ramírez Iriarte  
<https://orcid.org/0000-0002-9497-3991>  
Luisa Alejandra Maya Caicedo  
<https://orcid.org/0000-0003-4435-0195>  
Wilmer Orlando Aponte Barrios  
<https://orcid.org/0000-0001-9203-8273>

1 Hospital Universitario Nacional de Colombia. Departamento de Neumología. Bogotá. Colombia.

2 Hospital Universitario Nacional de Colombia. Departamento de Radiología. Bogotá. Colombia.

3 Hospital Universitario Nacional de Colombia. Departamento de Medicina Interna. Bogotá. Colombia.

AUTOR CORRESPONSAL:

Luis Eduardo Ramírez Bejarano: [iramirezb@hotmail.com](mailto:iramirezb@hotmail.com)

## Resumen

La toxicidad pulmonar por antineoplásicos es muy variable dependiente del grupo farmacológico; la bleomicina es uno de los medicamentos en los que se ha reportado este evento. Este citostático puede lesionar el endotelio pulmonar y el epitelio alveolar para llevar a un proceso inflamatorio y fibrótico del intersticio con repercusiones potencialmente fatales.

A continuación, se presenta un caso de enfermedad intersticial tipo neumonía organizada asociada a bleomicina en un paciente de 68 años con diagnóstico linfoma Hodgkin clásico de tipo esclerosis nodular, con estudio imagenológico normal previo al tratamiento.

**Palabras clave:** bleomicina, toxicidad pulmonar, fibrosis pulmonar.

## Abstract

Antineoplastic pulmonary toxicity is highly variable depending on the pharmacological group; bleomycin is one of the drugs in which this event has been reported. This cytostatic can injure the pulmonary endothelium and the alveolar epithelium to lead to an inflammatory and fibrotic process of the interstitium with potentially fatal repercussions. The following is a case of interstitial disease type organizing pneumonia associated with bleomycin in a 68-year-old patient diagnosed with classical Hodgkin lymphoma of nodular sclerosis type, with imaging study prior to normal treatment.

**Key words:** bleomycin, pulmonary toxicity, pulmonary fibrosis.

## Introducción

La bleomicina es un glicopéptido aislado del hongo *Streptomyces verticillus*. Su actividad anti-neoplásica se centra en la inducción directa de la muerte celular y la inhibición de la angiogénesis. Este antineoplásico se encuentra dentro de los esquemas para el manejo de linfomas, tumores de células germinales, sarcoma de Kaposi, entre otros.<sup>1</sup>

El mecanismo citotóxico de la bleomicina es dosis dependiente y presenta una incidencia de neumonitis intersticial del 3-5% y hasta 20%, con 300 mg y 500 mg, respectivamente. La toxicidad pulmonar puede manifestarse con distintos patrones en la tomografía computadorizada de tórax, tales como daño alveolar difuso, neumonía organizada, neumonía intersticial no específica o bronquiolitis. Los datos que subyacen a la fisiopatología de la toxicidad no son del todo

conocidos y los disponibles en la actualidad son extraídos de modelos animales, no obstante, se conoce que la bleomicina debe ser activada para producir efectos citotóxicos a través de la generación de radicales libres de oxígeno.<sup>2</sup>

En la actualidad, el único tratamiento con una posible efectividad clínica es el uso temprano de corticoides para prevenir la falla respiratoria aguda y el desarrollo de fibrosis pulmonar.

### Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino, de 68 años, hipertenso e hipotiroideo, con historia de 8 meses de evolución de dolor abdominal y pérdida no intencionada de peso, asociado a síntomas constitucionales. Al examen físico, se evidencia adenopatía supraclavicular móvil, no dolorosa, distensión abdominal y ascitis. Se realizan estudios de extensión, entre ellos tomografía abdominal que evidencia un extenso conglomerado de adenopatías a nivel mesentérico y retroperitoneal, lo cual, aunado a la presencia de anemia microcítica, trombocitosis secundaria, deshidrogenasa láctica y  $\beta 2$  microglobulina elevada, hace considerar que estamos en presencia de un síndrome linfoproliferativo por probable linfoma de alto grado. El estudio se complementa con biopsia ganglionar y un TC de cuello contrastado que identifica adenomegalias de aspecto sospechoso en las zonas IV bilateral, VB izquierda y VI, TC de tórax con contraste con adenomegalias mediastínicas, hiliares y retroperitoneales con evidencia de lesión blástica en T12 de aspecto infiltrativo. El reporte de la biopsia del ganglio cervical confirma un linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular. La inmunohistoquímica es positiva en células grandes para: CD30, CD15, LMP1 débil, PAX5 y negativos para AE1/AE3, CD20 y CD3.

El linfoma Hodgkin se clasifica en un estadio IIIB y se inicia quimioterapia con protocolo ABVD (doxorrubicina (25 mg/m<sup>2</sup>), bleomicina (10 UI/m<sup>2</sup>) vinblastina (6 mg/m<sup>2</sup>) y dacarbazina (375 mg/m<sup>2</sup>). Después del tercer ciclo, el paciente presenta deterioro de su clase funcional, tos con expectoración blanquecina, rinorrea hialina, disnea, cefalea, sin fiebre y se descarta infección por Covid-19 (Tabla 1).

**Tabla 1.**

Laboratorios

LDH	234 mg/dl
$\beta 2$ microglobulina	4.11 mg/L
Depuración de creatinina	82.65mg/min
HBsAg	Negativo
HVC	Negativo
RPR	No reactivo
Ecocardiograma TT	Fevi 73% función sistólica/diastólica ventricular conservada.
PCR Covid 19	Negativa

LDH: deshidrogenasa láctica

HbsAg: antígeno de superficie de hepatitis B

HVC: virus de hepatitis C

RPR: reagina plasmática rápida

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

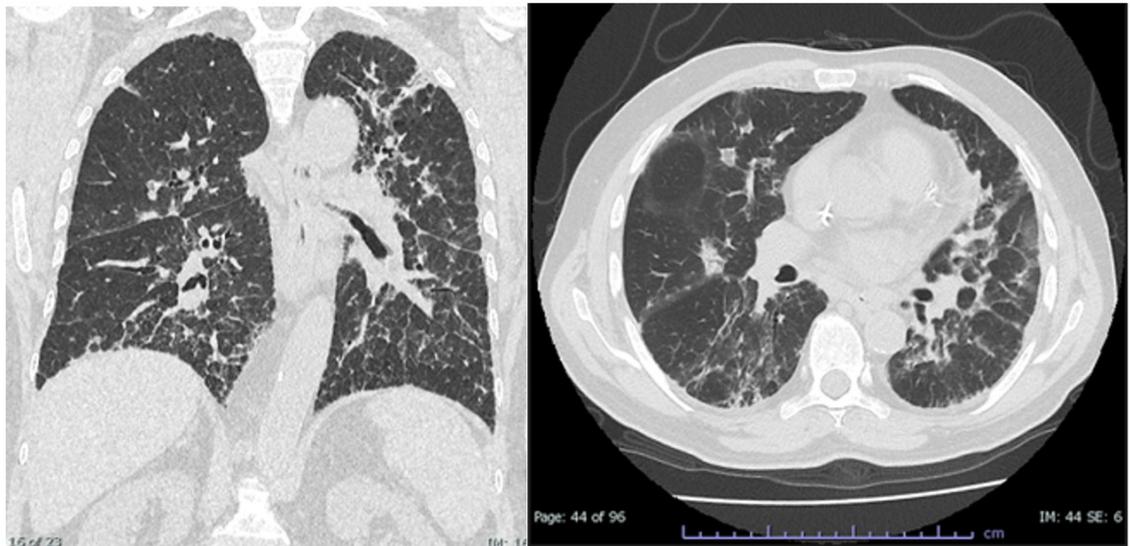
PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Se realiza TC de tórax de alta resolución donde se observa engrosamiento de los septos interlobulillares con broquiolectasias por tracción sin gradiente apico-basal y con distribución predominantemente bronquiocéntrica. Además, se pueden observar algunas zonas de vidrio esmerilado sutiles y consolidaciones con broncograma aéreo de distribución bronquiocéntrica y periféricas que podrían corresponder a zonas agregadas en organización (Figura 1). Estas

imágenes no se encontraban presentes en el estudio tomográfico realizado previo al inicio de quimioterapia, sin evidencia de compromiso estructural pulmonar (Figura 2). Al evaluar la temporalidad de la aparición de los hallazgos imagenológicos y el deterioro clínico, se considera que se trata de una toxicidad por agente quimioterápico (bleomicina). En conjunto con neumología y hematología se decide modificar la quimioterapia, quedando con un protocolo AVD (sin bleomicina). También, se inicia terapia con esteroides orales a dosis de 1 mg/kg/día durante 3 semanas, se observa mejoría sintomática y a evaluar mejoría imagenológica en 6 semanas.

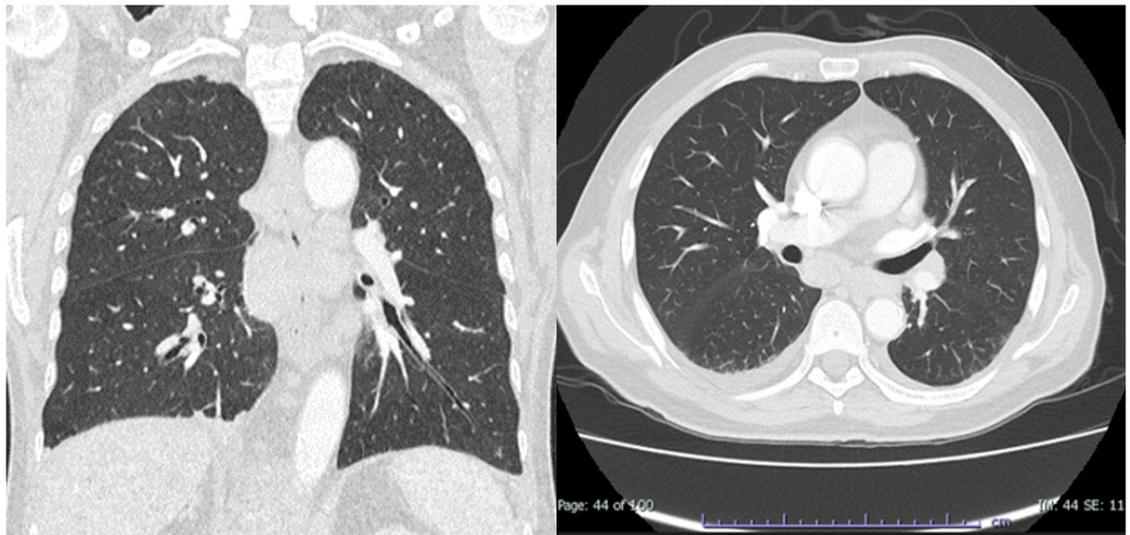
**Figura 1.**

**A.** Tomografía de tórax de alta resolución corte coronal, con evidencia de bronquiolectasias por tracción, vidrio esmerilado, sin gradiente apico-basal. **B.** Tomografía de tórax de alta resolución corte axial, patrón de vidrio esmerilado, consolidaciones con broncograma aéreo distribución bronquiocéntricas y periféricas.



**Figura 2.**

Tomografía de tórax de alta resolución corte coronal (A) y axial (B) no se evidencia dilataciones bronquiales, no compromiso intersticial ni áreas de consolidación.



**Discusión**

Las reacciones secundarias al uso de bleomicina incluyen rash cutáneo, mucositis e hipersensibilidad. De todos los efectos adversos, la toxicidad pulmonar es el más grave, pues alcanza una incidencia de hasta el 46% teniendo en cuenta que es dosis dependiente con una mortalidad

hasta del 3%. Habitualmente, la bleomicina se utiliza sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de células escamosas, cáncer testicular y linfoma de Hodgkin.<sup>1,2</sup>

Uno de los mecanismos de lesión corresponde a la reacción química de la activación de la bleomicina por medio del  $Fe^{+2}$ , que reduce el oxígeno y forma radicales libres que alteran la membrana alveolocapilar al oxidar lípidos, clivar ARN y ADN e hidrolizar proteínas. Esto ocurre principalmente en el pulmón y piel, dado a la ausencia en estos órganos de la enzima hidrolasa de bleomicina. El compromiso pulmonar se caracteriza por daño al epitelio alveolar, metaplasia del epitelio bronquial, daño a la membrana basal, infiltrado de células inflamatorias en los alvéolos y septos alveolares y daño endotelial.<sup>3,4</sup>

La toxicidad pulmonar inducida por bleomicina puede causar una variedad de patrones en la tomografía de tórax, tales como daño alveolar difuso con patrón tipo opacidades en vidrio esmerilado o GGO (por sus siglas en inglés), el cual se puede exacerbar con la administración de oxígeno como presentación aguda. La neumonía organizada, neumonía intersticial no específica o bronquiolitis son comúnmente vistas en fases subagudas y el patrón de fibrosis se observa en fase crónica.<sup>4-6</sup> Nuestro paciente presentaba engrosamiento de los septos interlobulillares, reticulación subpleural y bronquiolectasias por tracción, lo que sugiere signos de fibrosis pulmonar, pero también focos de vidrio esmerilado y consolidaciones peribroncovasculares y subpleurales que podrían sugerir zonas de neumonía en organización y/o daño alveolar difuso agudo o subagudo (Figura 1 y 2).

La evaluación de causalidad se realizó utilizando la escala de Naranjo et al<sup>7</sup> que determina la probabilidad de si una reacción adversa de la droga (RAD) es realmente debido a la droga más bien que al resultado de otros factores. En este caso, el puntaje alcanzó un total de 6 puntos lo que indica que es probable que la RAD sea inducida por la bleomicina.

Cuando hay toxicidad pulmonar por bleomicina, el tratamiento consiste en suspender el medicamento causante. El uso de glucocorticoides está reservado para pacientes con toxicidad pulmonar sintomática ya que se ha descrito la resolución espontánea de las opacidades radiográficas en pacientes asintomáticos. Aunque ningún estudio controlado en humanos ha examinado sistemáticamente la eficacia de los corticosteroides, probablemente se justifica su uso por los informes de series de casos que han descrito una recuperación sustancial. La dosificación óptima de corticoides se desconoce, así como la duración de la terapia. Sin embargo, la mayoría de los autores recomiendan iniciar tratamiento con prednisona a una dosis de 0,75 a 1 mg/kg de peso, con resolución de los hallazgos imagenológicos en promedio a los 15 meses según la literatura.<sup>6</sup>

En nuestro caso, se inició prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día y se ajustó el protocolo quimioterapéutico a AVD, lo que logró mejoría clínica de la sintomatología hasta la fecha. El paciente tiene pendiente un control de tomografía de tórax a los 3 meses después del cambio de tratamiento.

La resolución completa de los síntomas y la normalización de las pruebas de función pulmonar e imágenes son menos probables de producirse en los casos en que: 1) el diagnóstico se retrasa; 2) se continúa con el tratamiento quimioterápico completo o 3) se desarrolla fibrosis pulmonar. Por ello, la sospecha clínica precoz es muy importante y puede garantizar un mejor pronóstico.

## Conclusión

La toxicidad pulmonar por bleomicina es una complicación infrecuente de mal pronóstico que debe ser buscada activamente mediante tomografía de tórax. En la fase aguda, presenta patrones radiológicos que pueden ser reversibles con la suspensión del tratamiento y el potencial beneficio de los esteroides. Por dicho motivo, el reconocimiento de estos patrones tomográficos es importante para realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

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

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

**Contribuciones:** LERB: Concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. KYRI: Revisión de literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. LAMC: Concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. WOAB: Concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito.

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

## Referencias

1. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2003; 14: 91–96. Doi: 10.1093/annonc/mdg020.
2. Reinert T, Baldotto CSR, Nunes FAP, Scheliga AAS. Bleomycin-induced lung injury. *J Cancer Res* 2013;480608. Doi: 10.1155/2013/480608
3. Fyfe AJ, McKay P. Toxicities associated with bleomycin. *J R Coll Physicians Edinb* 2010;40(3):213-5. Doi: 10.4997/JR-CPE.2010.306.
4. Sridhar S, Kanne JP, Henry TS, Revels JW, Gotway MB, Ketai LH. Medication-induced Pulmonary Injury: A Scenario- and Pattern-based Approach to a Perplexing Problem. *RadioGraphics* 2022;42(1):38-55. Doi: 10.1148/rg.210146.
5. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med* 2018;7(10):356. Doi: 10.3390/jcm7100356.
6. Torrisi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology* 2011;258(1):41–56. Doi: 10.1148/radiol.10092129.
7. Naranjo C, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther* 1981; 30: 239-45. Doi: 10.1038/clpt.1981.154.

