

Pulmón

Año 13. No 23, enero-junio 2024

Publicación Oficial de la Sociedad Venezolana de Neumonología y Cirugía Torácica (SOVETORAX)

Indizada en la Biblioteca
Electrónica de Revista Venezolanas
de Ciencia y Tecnología
REVENCYT

<https://www.sovetorax.org.ve>
<https://www.neumocursos.com>

ISSN: 2244-7806

CÓMO PUBLICAR: REFLEXIONES PRÁCTICAS DE UNA EXPERIENCIA PERSONAL

Bartolomé R. Celli

Eficacia terapéutica de la solución hipertónica al 3.5% y 7% sobre la evolución clínica, colonización bacteriana y función pulmonar en pacientes con fibrosis quística. unidad de fibrosis quística.

REVISIONES CONTEMPORÁNEAS

Terapia moduladora y experimental en fibrosis quística: Evidencias actuales y futuros desafíos (parte III y VI)

Vaping ¿Nueva forma de tabaquismo?

CASOS CLÍNICOS

Hemorragia alveolar difusa como expresión de Sjögren
Schwannoma pleural

PAUTAS DE PUBLICACIÓN

ÍNDICE ACUMULADO

Publicación Oficial de la Sociedad Venezolana de Neumonología y Cirugía Torácica (SOVETORAX)

Pulmón es una publicación oficial semestral de SOVETORAX, cuyo objetivo es la divulgación del conocimiento y la investigación de las enfermedades respiratorias, así como un nexo de comunicación de los profesionales de la salud respiratoria en Venezuela.

Pulmón is an official semi-annual official publication of SOVETORAX, whose objective is the dissemination of knowledge and research of respiratory diseases, as well as a communications link of health professionals respiratory disease in Venezuela.

© SOVETORAX 2024
Caracas- Venezuela
Año 13. No. 23, enero-junio 2024

Revista *PULMÓN* Órgano Informativo de la Sociedad de Neumonología y Cirugía Torácica (SOVETORAX)

Twitter @tipssovetorax
Instagram @sovetorax
Web sovetorax.com.ve
neumocursos.com

pulmonsovetorax2010@gmail.com

Directora: Dra. Lérida Padrón
Editor: Dr. Federico Arteta
Editor asociado: Profesor (MSc.) Carlos Giménez Lizarzado

Junta Directiva de SOVETORAX 2023

Lérida Padrón Presidente
Carmen Julia Delgado Vicepresidente
Andreina Berrios Tesorera
Franzel Delgado Secretario
Verónica Martínez Vocal

Directores de Posgrado

Agustín Acuña Izcaray Hospital Universitario de Caracas. UCV
Zhenia Fuentes Complejo Hospitalario José Ignacio Baldo UCV
Marielena Pérez Catoni Hospital Vargas de Caracas
Juan Lauretta Hospital Universitario de Maracaibo LUZ
Carmen Altamiranda Hospital Universitario de Mérida ULA
Betulio Chacin Almarza Hospital del Sur Maracaibo LUZ
Luis Paris. Universidad Francisco de Miranda Coro
Alejandro Cortes Hospital Militar Carlos Arvelo Caracas

Los trabajos publicados en esta revista son rigurosamente solicitados por el Editor y arbitrados por expertos en el área de conocimiento a través del sistema doble ciego.

The papers published in this journal are rigorously requested by the Editor and arbitrated by experts in the field of knowledge through the double-blind system.

Pulmón Año 13. No. 23, enero-junio 2024
Depósito Legal: PP201002LA3458

Coordinación: Carlos Giménez Lizarzado y Federico Arteta. Cuidado de la edición: Carlos Giménez Lizarzado.
Diagramación y montaje: José Simancas Villanueva



EDITORIAL	4
SOVETORAX, aplaudiendo el pasado, inspirando el futuro <i>Lérida Padrón</i>	
Un artículo de Bartolomé R. Celli sobre la investigación médica en Venezuela Comité Editorial de la Revista Pulmón	6
ARTICULOS ORIGINALES	
Cómo publicar: Reflexiones prácticas de una experiencia personal <i>Bartolomé R. Celli</i> ⁴	7
Eficacia terapéutica de la solución hipertónica al 3.5% y 7% sobre la evolución clínica, colonización bacteriana y función pulmonar en pacientes con fibrosis quística. unidad de fibrosis quística. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia, estado Carabobo <i>Jacqueline Parra, Zenny Andrade, Anthonietta Ojeda</i>	14
Características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad bronquiectásica, Servicio de Neumonología, Hospital Dr. Luis Gómez López, Barquisimeto, 2017 hasta la actualidad <i>Gilary D. Lucena, Aldeyzmar O. Villavicencio, Helen Bittner</i>	22
REVISIONES CONTEMPORÁNEAS	26
Terapia moduladora y experimental en fibrosis quística: Evidencias actuales y futuros desafíos (parte III y VI) <i>Jacqueline Parra Niño</i>	
Vaping ¿Nueva forma de tabaquismo? <i>Arianna Sangiovanni, Yenny Rojas</i>	37
Capilaroscopia en el estudio de la microcirculación en pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial. <i>María Alejandra Dávila Peña, Yenny Saned Rojas Contreras, Félix Fernández, Federico Arteta</i>	43
CASOS CLÍNICOS	
Hemorragia alveolar difusa como expresión de Sjögren <i>Jaiker Piñeir, María Gabriela Cortés</i>	60
Schwannoma pleural <i>Karline González, Hensy Sardi, Josue Reyes, Julio Solarte Juan Lauretta, Jairo Torres</i>	62
Caso inusual de metástasis cavitada de pulmón por carcinoma epidermoide primario de cuello uterino y tuberculosis pleural <i>Yoinner Mora Ardila</i>	65
PAUTAS DE PUBLICACIÓN	68
ÍNDICE ACUMULADO	70



APLAUDIENDO EL PASADO, INSPIRANDO EL FUTURO

Dra. Lérica R. Padrón
Presidente SOVETORAX

En las páginas de PULMÓN nos reencontramos nuevamente, en nuestro primer número de este 2024 que corre desmesuradamente, apenas permitiéndonos un respiro.

Y volviendo la vista atrás nos encontramos con una SOVETORAX que, a lo largo de su historia, próxima a cumplir su 87^{mo} aniversario, ha marcado hitos en su camino, aun en los momentos que las circunstancias la han obligado a disminuir el paso y ha mostrado signos de agotamiento, para luego resurgir con fuerza y caminar a paso seguro.

Para SOVETORAX, la educación médica continua ha sido y será por siempre su norte.

La realización de su Congreso Anual, jornadas regionales y eventos científicos locales, organizados por Neumólogos, Neumopediatras, Cirujanos de Tórax y los propios residentes de post-grado, han brindado espacios para el intercambio de conocimientos y experiencias entre sus asociados y profesionales de la salud en general.

La premiación a la investigación durante nuestro congreso y la difusión de los trabajos es una manera de incentivar la misma en la comunidad médica. Esperamos en algún momento convertirnos en una publicación de referencia para la comunidad médica venezolana, y ¿por qué no?, de la comunidad médica internacional.

Y es aquí donde hacemos un **llamado a la acción para el futuro:**

Los logros de SOVETORAX no son solo un motivo de orgullo para el pasado, sino también un llamado de acción para el futuro, donde las nuevas generaciones de Neumólogos, Neumopediatras y Cirujanos de Tórax juegan un papel primordial.

Los invitamos a tomar las riendas y participar activamente en la construcción de un futuro aún más brillante para la Sociedad, si es posible con mayor entusiasmo, ímpetu y compromiso que las generaciones que les preceden. Es necesario que aporten su frescura, su visión innovadora y el dominio que tienen de las nuevas tecnologías para seguir impulsando el desarrollo de la neumonología y la cirugía de tórax en el país, donde los mayores beneficiados serán nuestros pacientes.

A veces nos preguntamos: ¿Por qué unirnos a SOVETORAX?

Cada uno de nosotros es un apasionado por la neumonología y/o la cirugía de tórax, trabajando juntos esa pasión crece y se alimenta.

Se pueden desarrollar liderazgos, tanto regionales como nacionales, con la participación en diversas actividades, organización de eventos y asumiendo roles de responsabilidad.

Es imprescindible conectarnos con colegas de todo el país, intercambiar experiencias y establecer colaboraciones

¡Sea miembro, participe, exponga sus ideas!

Pronto se elegirá la nueva Junta Directiva Nacional para el período 2024 – 2026:

Ustedes, los jóvenes, tienen la frescura y la visión innovadora que SOVETORAX necesita.

El trabajo conjunto de las nuevas generaciones, con las no tanto, nos permitirá crecer como Sociedad y marcar la diferencia en la salud respiratoria en Venezuela.





UN ARTÍCULO DE BARTOLOMÉ R. CELLI SOBRE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA EN VENEZUELA

Comité Editorial de la Revista PULMÓN

La significación de este artículo enviado por nuestro mentor y maestro de la neumonología venezolana, el doctor Bartolomé Rómulo Celli, es un estímulo inestimable. Él ha sido uno de los grandes investigadores venezolanos en la ciencia médica mundial, y ello nos compromete.

Inicialmente la revista PULMON fue pensada para ser un órgano de la Sociedad Venezolana de Neumonología y Cirugía Torácica (SOVETORAX) pero también un sitio donde pudiesen ser publicados en formato "Vancouver" los trabajos de grado de los egresados de los distintos postgrados tanto de neuropediatria, neumonología de adultos y Cirugía Torácica. Sin embargo, el doctor Celli nos invita a una evolución de la revista que siga nuevas normas que le permitan una indexación de mayor nivel, con artículos de investigación que pasen de casos individuales o grupos de pacientes, a cohortes o estudios transversales de mayor nivel, hasta ensayos clínicos controlados o incluso meta análisis y revisiones sistemáticas. La evaluación por pares de los trabajos enviados nos enfrenta a nuevos retos, no solo técnicos sino financieros, que son una gran limitante de una publicación como la nuestra.

Celli comienza haciendo un recuento de la escasez de trabajos científicos publicados en América Latina y más aún en Venezuela. Nuestro país ha descendido vertiginosamente en las últimas dos décadas en el número y calidad de publicaciones. En este sentido Celli con recuerda al menos tres tareas fundamentales para intentar remontar esta empinada senda para poner a Venezuela en el concierto de naciones que aporta nuevos conocimientos a la medicina.

En primer lugar, aprender a investigar, hacernos una pregunta relevante, luego hacer una búsqueda sistemática para indagar cuanto se sabe de la pregunta que nos planteamos.

En segundo lugar, hacer un diseño de esta investigación preferiblemente en el idioma inglés, suerte de idioma universal de la ciencia. Aprender los rudimentos de estadística medica que nos permita organizar, describir, analizar e interpretar una data que recojamos de nuestra realidad.

Es evidente que nuestra revista dista mucho de poder exigir estos elementos, pero confiamos en exigir progresivamente mayores condiciones, y ofrecer una plataforma para que los jóvenes investigadores puedan publicar. Contamos para ello con estos formidables mentores dispuestos a orientarnos y apoyarnos.

ARTÍCULO ORIGINAL

CÓMO PUBLICAR: REFLEXIONES PRÁCTICAS DE UNA EXPERIENCIA PERSONAL

Bartolomé R. Celli

Médico Cirujano. Neumólogo.
Graduado Universidad Central de Venezuela
Escuela de Medicina Luis Razetti en 1971

En el concierto de las naciones, existe una relación directa entre la producción científica del país y su desarrollo social y económico (1). La producción científica se puede medir utilizando variables que de una forma u otra reflejen esa productividad. Entre ellas, las más usadas son: el número total de trabajos publicados y de patentes registradas. Sin embargo, esos números pueden engañar un poco ya que los países más grandes, aun no siendo desarrollados, como por ejemplo Malasia o la India, pueden tener un número grande de trabajos publicados. De allí que se utiliza un factor de corrección, el cual es el número de trabajos científicos o patentes ajustado por la cantidad de habitantes del país. Esto permite comparar sociedades de distintos números poblacionales. Estas medidas crudas de productividad científica, también son objeto de críticas, pues no solo es importante publicar gran número de trabajos, si no la calidad de los mismos. Así, no es lo mismo publicar trabajos importantes (fundamentales), que trabajos de poca significancia. Para corregir por esa diferencia en la calidad de la ciencia producida, se utiliza el número de citas de cada trabajo y se tabulan para así determinar la importancia de los mismos, y entonces se clasifica la producción científica basado en el número de publicaciones en el 1% de citas o hasta en el 0,1% de las mismas. Es así como en términos absolutos o mejor aún relacionado al número de habitantes, la productividad científica de una sociedad o país puede ser medida. Por último, también se ha usado el número de premios nobeles en ramas de la ciencia, como una variable que permite evaluar el desarrollo científico de un país.

Habiendo establecido estas reglas básicas, la situación de los países de la América Hispana es muy mala. En el año 2014, solo Brasil figura en la posición 14 entre los 20

países con mayor número de trabajos científicos a pesar de ser el 5to país más poblado del mundo y México, posicionado en el número 11 en población, no figura en esa clasificación (2). Si se utilizan otras medidas como el total de trabajos colocados en el 1% del número de citas, o la cantidad de patentes o premios nobel otorgados en ramas de la ciencia, no aparece ningún país de nuestra América Hispana entre los países con producción científica de algún valor. Dentro de este ya oscuro panorama, la situación de Venezuela es aún más grave. No habiendo sido un país vanguardia en ciencia, al menos tenía una posición regional relativamente buena. En 1970, era el 5to país de la región en número total de artículos publicados, pero para el 2015 había descendido a la posición # 10, por debajo de Ecuador, Cuba y Uruguay (3), países con una población mucho menor (Figura 1).

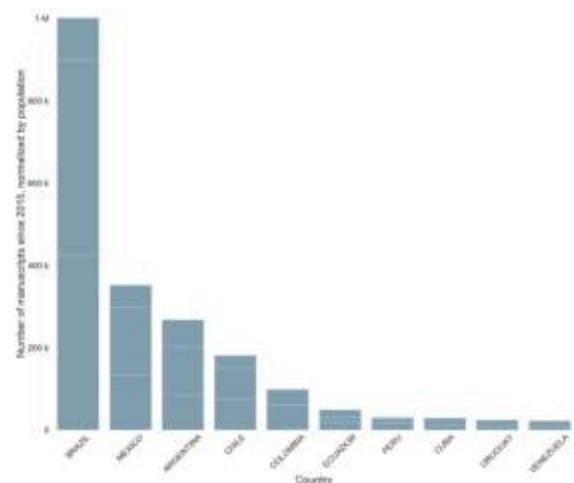


Figura 1. Número de publicaciones científicas en diversos países de la América Hispana. Venezuela que ocupaba el número 5 en 1970, hoy ocupa la posición número 10, por debajo de países más pequeños como Cuba, Ecuador y Uruguay,



Ante esta situación, nos corresponde tomar acciones que permitan ayudar a recuperar el terreno perdido y a plantar semillas que empujen a la juventud con interés en las ciencias. Como médico que soy, con una experiencia vivida en el campo de la investigación y publicación de trabajos científicos centrados en la fisiología y patologías de enfermedades del aparato respiratorio, he preparado esta revisión que intenta motivar a los jóvenes médicos venezolanos a incursionar en el estimulante campo de la investigación médica. Así que, juntos nos adentraremos en ese fascinante mundo, convencidos de que, si se puede, y que, en el más recóndito y pequeño sitio de nuestro entorno, es posible responder preguntas que hoy no tienen respuestas claras.

EL IDIOMA

Es importante tocar este punto, ya que es clave para el progreso de la persona y su participación en el mundo global de la ciencia. Así como el griego hace unos 2.500 años, o el latín por toda la edad media y el comienzo de la Ilustración, hoy el inglés es el idioma dominante de la ciencia. Así que se hace imperativo que toda persona con deseos de hacer carrera de investigación tenga un dominio básico del Inglés científico. Ello no quiere decir que no se pueda y deba también publicar en castellano. En fin, de cuentas, el español es uno de los idiomas de hoy y del mañana, con más de 500 millones de habitantes que lo hablamos, y por qué existen órganos importantes que publican en castellano y para muchos, es nuestra lengua de expresión universal. De hecho, el segundo idioma más utilizado en Wikipedia es el nuestro y nadie puede predecir que va a pasar en el futuro. Finalmente, la posibilidad de utilizar traductores como el Google o mejor aún, el advenimiento de inteligencia artificial (IA) la cual permitirá traducciones casi perfectas con solo pulsar unas teclas, hará mucho más fácil la producción de trabajos científicos por nuestros investigadores hispano parlantes.

LA ESTADÍSTICA

Así como el inglés es necesario para entrar en el mundo científico global, se hace necesario entender algo de estadística. La necesidad de darle solidez a hallazgos

científicos ha hecho de la estadística un elemento fundamental en el análisis de datos. Es casi imposible publicar un trabajo de valor sin incluir los detalles de cómo se escogió la muestra, como se analizan y distribuyen los datos obtenidos, como se comparan los resultados basados en la calidad de los datos obtenidos y el valor de esos hallazgos. De allí, que sugiero que todo programa de formación de médicos tenga un contenido de estadística y de que toda persona que se dedique a investigar aprenda los elementos básicos de estadística. Muchos son hoy en día asequibles utilizando el internet como elemento de aprendizaje. Incluyo 4 referencias que les pueden ser útiles (4-7).

LA PREGUNTA

El elemento central del progreso es el de mejorar lo presente. Hemos llegado hasta adonde estamos por el avance progresivo de conocimientos médicos que hoy pueden entenderse como dogmas, pero que ya no son nuevos. Así que lo primero que hemos de tener ante todo lo que sabemos es una actitud crítica constructiva; hay que dudar del DOGMA. Es bueno apropiarse de lo que Platón atribuye a Sócrates en sus Apologías; "Yo solo sé que no se nada." De allí que el más importante elemento que ha de motivar la investigación en cualquier persona es la PREGUNTA. Para querer investigar hay que tener una mentalidad inquisitiva y no dar por sentado que todo lo que nos dicen o aprendemos es así porque es así. Íntimamente asociado al espíritu del investigador es la condición de ser un buen observador. No es lo mismo "mirar" que "ver" y la capacidad de "ver" ha de ser cultivada en toda persona que lleve por dentro el deseo de investigar. Como ejemplo, de que es posible investigar en nuestro medio, narro una anécdota personal. Hace unos 50 años, era yo un joven adjunto y único neumólogo del Hospital Coromoto de Maracaibo adonde había llegado luego de completar mi entrenamiento en EEUU. En el Coromoto observe que se practicaba muy buena cirugía con anestesia general. Revise la literatura y me sorprendió la poca evidencia científica relacionada a la prevención de complicaciones post-operatorias. Planifiqué un estudio para probar si alguna intervención tenía mejores efectos que no implementar ninguna. Luego de 2 años de metódica recolección de datos en un estudio aleatorio, publicamos



los resultados en la revista de la sociedad americana de enfermedades respiratorias (8). Es decir, una simple observación clínica resulto en una pregunta y como no encontré respuesta en la literatura, desarrolle una hipótesis y planifique un trabajo dedicado e probar o negar esa hipótesis. El estudio lo completamos en Maracaibo, Venezuela. Esta anécdota personal me sirve como introducción al método científico.

EL MÉTODO CIENTÍFICO

Habiendo establecido la pregunta científica que nos estimula a investigar, la utilización del método científico es el instrumento idóneo para intentar responderla. Los elementos esenciales en ese método están detallados en la tabla 1 y con mayor o menor modificaciones han sido empleados desde al siglo XVII. El principio básico de la utilización del método científico es el de abolir o disminuir la influencia de la subjetividad en el trabajo y sus conclusiones. Aun cuando el método científico no es similar en todos los campos (por ejemplo, no es posible experimentar en el campo de la historia), en el de la medicina es posible utilizar un marco común que analizaremos en detalle y que esta detallado en la figura # 2.

Modelo simplificado de las etapas del método científico

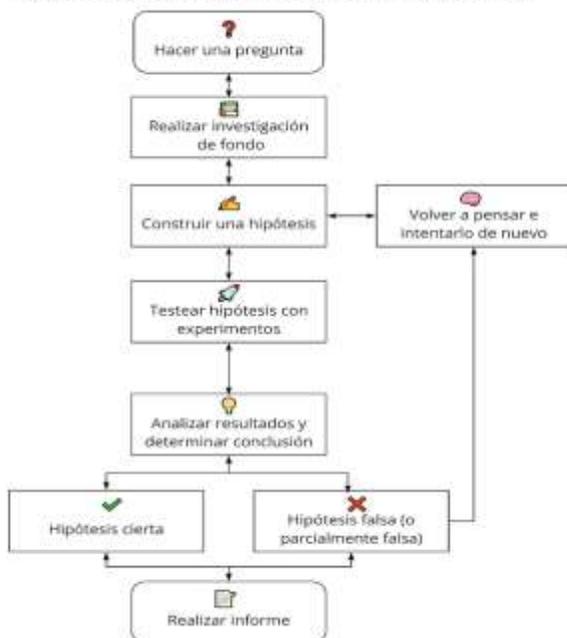


Figura 2. Etapas del método científico. Cada una está explicada en el texto de esta reflexión.

Paso 1; la pregunta

Ya hemos hecho una pregunta, pero antes de planificar todo un experimento para responderla, hemos de estar seguro de que ya no ha sido contestada fehacientemente. Así, que el primer paso es una revisión objetiva, sistemática y lo más completa posible de lo ya publicado. Para eso existe la maravilla del Internet, que pone en nuestras manos amplísimos recursos y las mejores bibliotecas del mundo. Desde la comodidad de nuestra casa podemos acceder a excelentes recursos, incluyendo el PUBMED, MEDLINE y diversas bibliotecas para intentar averiguar si la pregunta tiene o no validez. Es importante recordar que la presencia de múltiples trabajos relacionados a la misma pregunta, no excluye que valga la pena explorarla. Parte del valor de la ciencia es comprobar o negar los hallazgos de otros investigadores (9). Una vez revisada la literatura y comprobado que la misma tenga valor podemos continuar con el proyecto.

Paso 2; La hipótesis.

Habiendo formulado la pregunta y revisado a fondo lo que se sabe en ese campo, se puede establecer una hipótesis. Esta es una afirmación y no una pregunta y debe proponer una explicación para la pregunta formulada. Es decir, una hipótesis es una propuesta o conjetura carente de confirmación o refutación, pero que puede ser objeto de comprobación. En el trabajo citado arriba, nuestra hipótesis era que la implementación de ejercicios respiratorios en el periodo inmediato post-operatorio disminuiría el riesgo de complicaciones post-operatorias. El estudio aleatorio clínico que hicimos confirmo esa hipótesis y fue publicado en una buena revista del cuartil # 1 (8). Muy frecuente en estudios de intervenciones es la comparación de dos tratamientos y la hipótesis es afirmativa: "El tratamiento con el producto A es mejor para pacientes con enfermedad X, que el tratamiento con el producto B."

Paso 3; El Estudio

Este es un paso sumamente importante adonde debemos diseñar el estudio para probar o refutar la



hipótesis. Para ello hay que ver si es posible en el contexto adonde uno se mueve si es posible implementar el estudio deseado. Como diría Ortega y Gasset, *“Uno es uno y sus circunstancias.”*

Volviendo al estudio que he colocado como ejemplo, era imposible hipotetizar que las complicaciones post-operatorias eran producto de la liberación de citoquinas toxicas, si no las podíamos medir y que ellas se normalizarían con un tratamiento preventivo. Aun cuando esa hipótesis puede ser correcta, no podíamos medir esa función ni directa, ni indirectamente y por consiguiente no podía ser la hipótesis a testear. El realismo circunstancial es necesario para evitar esfuerzos poco productivos y en cierta manera frustrantes.

Muchas buenas ideas y preguntas quedan sin responder por falta de hacerlas e implementarlas en el contexto de adonde uno se encuentra. Para muestra cito otra vez el estudio que complete mientras me desempeñaba como neumólogo del Hospital Coromoto en la ciudad de Maracaibo entre 1977 y 1980. Viendo lo que tenía a mi alrededor observe la gran frecuencia de cirugía con excelentes resultados que se hacían en el hospital y en él me pregunte si era posible mejorar los resultados si se implementaban maniobras inspiratorias forzadas, bien sea con instrumentos activos, pasivos o si no era necesario hacer ningún tipo de maniobras. Diseñe el estudio y alrededor de esa hipótesis y al cabo de dos años publique un trabajo en la revista de la sociedad americana de enfermedades respiratorias (8). Aquí deseo recalcar que formulamos una pregunta, desarrollamos una hipótesis y completamos un trabajo, en un hospital venezolano. Lo importante para destacar es que todo el proceso estuvo basado en “ver” lo que nos rodeaba, hacer una pregunta y construir una hipótesis centrada en la realidad del ambiente en que trabajamos y completar un estudio factible con nuestros recursos. En el diseño es indispensable que se establezca a priori un plan del análisis estadístico y que criterio se va a usar para declarar el resultado como comprobatorio o refutatorio de la hipótesis. Solo después veremos si los resultados responden a la pregunta.

Por último, es fundamental la elaboración de un documento dirigido al paciente, adonde se explica el

estudio, sus ventajas y posibles complicaciones para ser revisado con el participante y que este o su representante lo considere y lo firme como prueba de su deseo voluntario de participación. El estudio en sí y esta forma han de ser aprobados por el Comité de Ética del instituto adonde se conducirá el proyecto y debe ajustarse a los derechos de humanos de la Declaración de Helsinki (10). Toda participación de una persona ha de ser voluntaria y el investigador debe asegurarse que el estudio es seguro y obedece a todas las reglas humanísticas si el mismo incluye humanos. Si el estudio es experimental en animales, también existen reglas que hay que cumplir. Muchas revistas científicas calificadas, no publican estudios que no documenten que estos pasos vitales hayan sido cumplidos.

Paso 4: Colección y análisis de datos.

Aquí se aplica el refrán “Del dicho al hecho hay mucho trecho.” Una vez aprobado el estudio comienza el largo proceso de hacerlo realidad. Recomiendo que se construya una línea de tiempo que contenga las etapas programáticas del estudio, que se tenga una bitácora de las pruebas a completar en cada día o cada episodio y que los resultados se revisen lo más rápido posible. Debe verificarse su autenticidad y validez y han de recogerse en un archivo específico para el estudio. Muchos estudios, sobre todo si son multi céntricos se pueden beneficiar de la utilización de base de datos centrales con accesos locales y una interface que permite a los investigadores cargar los datos en forma uniforme en vida real. Si el estudio es local, es muy importante pensar bien que datos se van a incluir en el reporte. La utilización de recursos como las hojas EXCEL, permiten elaborar bases de datos de relativa fácil revisión y su extracción para los análisis ulteriores. Esta parte de la aplicación del metido científico requiere dos cosas; paciencia y persistencia. Acuérdense, nada valioso se consigue fácilmente.

Una vez completado el estudio, llega la parte del mismo que más ha de deleitar al investigador, los resultados de tanto trabajo. Usualmente se analiza la base de datos basados en la planificación estadística que habíamos previsto para el estudio. Mucho depende del tipo de estudio (retrospectivo, prospectivo, observacional,



experimental, aleatorio, casos-controles) y del tipo de datos (categóricos, continuados) del tipo de variables medidas, tiempo de duración. Como quiera que sea el estudio, hay un hecho que importantísimo recalcar, NO SE HAN DE FORZAR LOS DATOS. Un viejo maestro me enseno algo que nunca olvidare "Deja que los datos te hablen."

El científico ha de ser objetivo y honesto y su disfrute ha de residir en completar lo planificado y responder la pregunta hecha. Es decir, son los resultados obtenidos probatorios o ellos refutan la hipótesis; cualquiera ser el resultado, vivir con los mismos, independientemente de si niegan tu hipótesis o no. En la carrera científica, esto es crucial, así como lo es que otros científicos o grupos, validen lo conseguido en nuestros resultados (8). Con más de 50 años de investigación, muchos de nuestros estudios fueron negativos y así lo aceptamos y publicamos. A Dios gracias, muchos fueron positivos y fueron fuente de alegría y progreso. Lo que si puedo decir es que todos fueron el producto de la honestidad y el esfuerzo. Como muestra incluimos dos estudios; uno negativo utilizando ventilación mecánica no-invasiva en el EPOC (11) y el otro el desarrollo de un novedoso índice para predecir mortalidad en esa enfermedad (12).

Paso 5: Sentarse, pensar y contar los hallazgos

Una vez tabulados y analizados los datos, viene el proceso de resumirlos en una comunicación a la comunidad científica de tu interés. Para ello has de determinar a quién deseas comunicar los hallazgos, que vector (revista) es la más apropiada para hacerlo, cuales son los requerimientos de esa revista y que importancia o novedad tienen tus hallazgos. Esto les facilitara lo que a continuación les voy a expresar.

La redacción de un trabajo científico también tiene una metodología y formato (Figura # 3). Ello me recuerda que no es muy distinto a los métodos utilizados en música, adonde una ópera siempre tiene un cierto formato: Una obertura adonde se establece el tono de la ópera. Un primer acto adonde se establece el ambiente y los caracteres, un segundo acto adonde se desarrolla el drama y un tercer acto adonde se llega al clímax y ocurre la conclusión. También existe un formato de la sonata

adonde hay un primer movimiento, el cual tiene una exposición, un segundo movimiento adonde se desarrolla un tema y un tercer movimiento que incluye una recapitulación de la obra. Pues así mismo, existe una secuencia en el ensamblaje de los hallazgos de un estudio científico médico. Comienza el reporte con una introducción, en la cual se revisa que se sabe sobre el tema, se explica la pregunta del estudio y se establece la hipótesis.

Estructura de un artículo científico

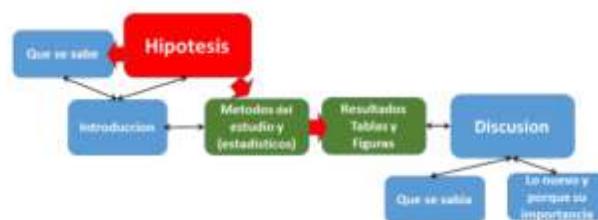


Figura 3. Estructura de un trabajo medico científico. Para mayores detalles, dirigirse al texto del artículo.

En segundo lugar, se detallan los métodos utilizados en el estudio, acordándose de explicar bien el tipo de estadística utilizada para evaluar los datos. En tercer lugar, se expresan los resultados, los cuales incluyen tablas y figuras secuenciales que han de ser complementadas con comentarios relacionados con las mismas. Por ultimo hay una sección de discusión, en ella se expande en lo que ya se sabía, que ofrece de nuevo los resultados hallados y como modifican, expanden o refutan lo que ya sabemos. En este apartado, siempre es bueno expresar lo importante del estudio y también sus limitaciones si las tiene (casi todos los estudios son imperfectos). Al final se ofrece una conclusión a forma de resumen que le ofrezca al lector el mensaje que ha de llevarse a la casa. En todos los estudios científicos se utilizan e incluyen las referencias utilizadas y revisadas en la planificación e interpretación del estudio.

Paso 6; Empacar el artículo, subirlo a la revista y a esperar

La composición de un trabajo científico es como muchas cosas en la vida, el hacerlo, repetirlo y practicarlo. Es un



arte que se puede aprender y perfeccionar. Recuerdo que es muy difícil publicar y que no hay que desesperar si el proceso está lleno de espinas y un poco de frustraciones. Las revistas tienen muchas ofertas de artículos y el proceso de los árbitros de las revistas que juzgan los trabajos está basado en la opinión de humanos. Así que, en cierta forma, la publicación un trabajo depende no solo de lo importante de los hallazgos sino también de hay que tener un poco de suerte. Si, los editores envían el trabajo a un par de revisores y la aceptación del mismo depende de la opinión que tengan los revisores de los hallazgos. Es importantísimo que el trabajo no tenga errores de forma, de redacción, de estilo, de orden, de claridad, que hagan la revisión difícil de implementar y que de base dificulten la labor del revisor. Asimismo, un título atractivo, un abstracto claro y un contenido ameno y que capture al revisor, son factores que independientemente del contenido objetivo del estudio pueden ayudar o no hacerlo un mismo reporte. Al final no hay que desesperar, aun si el artículo es rechazado por la revista de primera elección, usualmente es muy útil leer cuidadosamente las objeciones o comentarios de los revisores, los cuales en la mayoría de los casos ayudan a mejorar el trabajo y cuya incorporación mejoran las posibilidades de su publicación en otra revista.

LA DIÁSPORA Y EL INTERNET COMO RECURSO

Es bueno terminar con un breve análisis de lo que ha significado el retroceso científico vivido por Venezuela en las últimas dos décadas. En el campo de la medicina, más de 20 mil profesionales han abandonado el país, habiéndose establecido en distintas latitudes con bastante buen éxito. Cifras semejantes pueden verse en otros campos de la ciencia. Ello puede interpretarse como un atraso, y en realidad lo es. Sería ideal que todo ese recurso humano estuviese productivo dentro del país, pero la realidad es otra.

Luego de 20 años, muchos de esos profesionales han alcanzado éxitos e incrementado sus conocimientos con novedosas experiencias adquiridas en tierras ajenas, en muchos casos más desarrollados que las del país de origen. Pues bien, esas personas hoy constituyen una riqueza pronta a ser utilizada como un recurso valioso

para la recuperación nacional. Es más, el mundo se ha hecho muy pequeño por la presencia del ciber-espacio y la internet. Bien utilizado, es posible integrar todo ese recurso humano venezolano, esparcido por el mundo, para ayudar complementar y subir el nivel común de la ciencia en el país. En unión a Ascardio, la fundación BODE basada en Boston, ha desarrollado un plan de estudio de la neumología que llena los requisitos de formación de los neumólogos en entrenamiento en los Estados Unidos de América. Luego de tres años, los graduandos de los postgrados de neumología tienen los instrumentos y conocimientos que le ponen a la par de los mejores en otras tierras. Creo firmemente que la utilización adecuada de los recursos de la diáspora venezolana puede parecerse a la de los hebreos, quienes, por siglos, sin país al cual regresar pudieron mantener los contactos y un gran nivel que, al momento de la formación de Israel, ha sido muy efectiva en hacer de ese país, un país punta en ciencia.

PALABRAS FINALES

El hecho de hacer investigación científica médica y de publicar los resultados es un compromiso personal. Sin embargo, los datos demuestran que el volumen y la calidad de esas publicaciones se relacionan significativamente al grado de desarrollo social y económico de una sociedad. Cada uno de nosotros estamos en la posibilidad de agrandar nuestros horizontes explorando preguntas e intentando responderlas en la realidad en la que vivimos. La recompensa personal es el placer de saber que hemos empujado un poco la frontera del conocimiento y expandido nuestros propios horizontes. Para Venezuela, ese esfuerzo está asociado a un mejor porvenir y como miembros privilegiados de esa sociedad, es casi una obligación contribuir a que ello suceda. Querer es poder, refrán que resume el contenido de esta reflexión que hoy le ofrezco a nuestra juventud científica.

REFERENCIAS

1. Rodriguez- Navarro A, Brito R. The link between countries' economic and scientific wealth has a complex dependence on technological activity and research policy *Scientometrics*, 2022;



- 127:2871–2896.
2. www.scimagojr.com. Revisado 2023-12-05.
 3. Perez- Riverol Y. Trends in Cuban research output: Publications and Patents. ArXyv. July 2020:1-11.
 4. Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, Cook D, Shannon H, Walter S. Basic statistics for clinicians: 1. Hypothesis testing. *CMAJ*. 1995;152:27-32. PMID: 7804919
 5. Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, Cook D, Shannon H, Walter S. Basic statistics for clinicians: 2. Interpreting study results: confidence intervals. *CMAJ*. 1995;152:169-73. PMID: 7820798
 6. Jaeschke R, Guyatt G, Shannon H, Walter S, Cook D, Heddle N. Basic statistics for clinicians: 3. Assessing the effects of treatment: measures of association. *CMAJ*. 1995;152:351-7. PMID: 7828099
 7. Guyatt G, Walter S, Shannon H, Cook D, Jaeschke R, Heddle N. Basic statistics for clinicians: 4. Correlation and regression. *CMAJ*. 1995;152:497-504. PMID: 7859197
 8. Celli BR, Rodriguez KS, Snider GL. A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:12-25. doi: 10.1164/arrd.1984.130.1.12 PMID: 6377994.
 9. Begley CG, Ioannidis JP. Reproducibility in science: improving the standard for basic and preclinical research. *Circ Res*. 2015;116:116-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303819. PMID: 25552691.
 10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053. PMID: 24141714
 11. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, Santolaria F. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest*. 2000;118:1582-90. doi: 10.1378/chest.118.6.1582. PMID: 11115443
 12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes

de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12. doi: 10.1056/NEJMoa021322. PMID: 14999112



ARTÍCULO ORIGINAL

EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA SOLUCIÓN HIPERTÓNICA AL 3.5% Y 7% SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA, COLONIZACIÓN BACTERIANA Y FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA, UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA, CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA", VALENCIA, ESTADO CARABOBO

Jacqueline Parra¹, Zenny Andrade², Anthonietta Ojeda³

¹Pediatra-Neumólogo. Coordinadora del Postgrado de Neumonología Pediátrica de la Universidad de Carabobo. Coordinadora de la Unidad de Fibrosis Quística del Estado Carabobo (CHET).

²Residente 1er año de Postgrado de Neumonología Pediátrica Universidad de Carabobo.

³Licenciada en Fisioterapia respiratoria. Servicio de Neumonología Pediátrica CHET.

Resumen:

La Fibrosis Quística (FQ) es un trastorno genético que se caracteriza por la alteración de una proteína que funciona como un canal de cloro y condiciona la producción de secreciones viscosas en diferentes órganos secretores como el pulmón, favoreciendo su obstrucción e infecciones recurrentes, por lo que se requieren diversos fluidificantes como parte de su tratamiento. **Objetivos:** Determinar los efectos de la solución hipertónica en la evolución clínica, colonización bacteriana y función pulmonar en pacientes con FQ que asisten a la Unidad de FQ de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera". **Pacientes y métodos:** Se incluyeron un total de 35 pacientes entre 4 y 41 años de edad que recibieron solución hipertónica (Hypersal®) al 3,5 y 7% con nebulizador Pari® LC sprint dos veces al día, durante 3 meses. Se realizó Score clínico de Swachmann Kulczicky, cultivo de esputo, densidad bacteriana medida en UFC y evaluación de función pulmonar, al inicio y 3 meses de tratamiento. **Resultados:** Se observó un incremento significativo en el score clínico ($p < 0.001$), disminución en el número de cultivos positivos, reducción de densidad bacteriana de *P.aeruginosa* y *S.aureus* ($p < 0,001$) en los pacientes sometidos a tratamiento. Las pruebas espirométricas mostraron un incremento significativo en el valor de z score del VEF1 ($p < 0,001$), en pacientes mayores de 12 años. **Conclusión:** El tratamiento a largo plazo con Solución hipertónica nebulizada permite mejorar la evolución clínica,

densidad bacteriana en los pacientes con FQ y aumentar los valores del VEF1 en pacientes mayores de 12 años.

Palabras claves: Fibrosis quística, gen *CFTR*, solución hipertónica, función pulmonar, densidad bacteriana.

THERAPEUTIC EFFICACY OF HYPERTONIC SOLUTION AT 3.5% AND 7% ON CLINICAL PROGRESS, BACTERIAL COLONIZATION AND PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. CYSTIC FIBROSIS UNIT. HOSPITAL CITY "DR. "ENRIQUE TEJERA". VALENCIA. CARABOBO STATE.

Summary:

Cystic Fibrosis (CF) is a genetic disorder that is characterized by the alteration of a protein that functions as a chlorine channel and conditions the production of viscous secretions in different secretory organs such as the lung, favoring its obstruction and recurrent infections. Therefore, various fluidizers are required as part of its treatment. **Objectives:** Determine the effects of the hypertonic solution on the clinical course, bacterial colonization and lung function in patients with CF. **Materials and methods:** A total of 35 patients between 4 and 41 years of age who received 3.5 and 7% hypertonic solution (Hypersal®) with Pari® LC sprint nebulizer twice a day for 3 months were included. Swachmann Kulczicky clinical score, sputum culture, bacterial density measured in CFU and lung function evaluation were performed at the beginning and 3 months of treatment.



Results: A significant increase in the clinical score ($p < 0.001$), a decrease in the number of positive cultures, and a reduction in bacterial density of *P.aeruginosa* and *S.aureus* ($p < 0.005$) was observed in patients undergoing treatment. Spirometric tests showed a significant increase in the FEV1 z score value ($p < 0.001$) in patients over 12 years of age. **Conclusion:** Long-term treatment with nebulized hypertonic solution allows for improved clinical evolution, bacterial density in the patients with CF and increase FEV1 values in patients over 12 years of age. Keywords: Cystic fibrosis, CFTR gene, hypertonic solution, lung function, bacterial dens

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico causado por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR). Esta alteración provoca una reducida secreción de cloruro, marcada absorción de sodio y de agua a través del epitelio, dando lugar a la formación de secreciones espesas en órganos como pulmón y páncreas, entre otros. Estas secreciones viscosas provocan obstrucción de las vías respiratorias, colonización y multiplicación de gérmenes e inflamación que conducen a daño pulmonar progresivo, bronquiectasias y eventual insuficiencia respiratoria. En sujetos sanos, el componente principal del moco es una glicoproteína llamada mucina, pero las secreciones de las personas con FQ contienen muy poca mucina. De hecho, prevalecen el pus, el ADN polimerizado y las proteínas de actina filamentosa (AF) derivadas de células inflamatorias muertas y células epiteliales atrapadas en el moco¹. Esto tiene importantes implicaciones terapéuticas, ya que las sustancias que actúan contra los componentes de la mucina son ineficaces, situación que genera infecciones recurrentes. Por estas razones, la mejora de la eliminación del esputo es un objetivo terapéutico importante en la FQ y se recomienda e implementa ampliamente el inicio temprano de mucolíticos.

Por su parte, los agentes mucolíticos son fármacos que reducen la viscosidad del moco al degradar los polímeros de mucina, el ADN o la AF en las secreciones de las vías respiratorias. Esto permite una mejor eliminación del esputo al toser². La terapia mucolítica sintomática hoy en

día se basa principalmente en la inhalación de DNasa alfa, solución salina hipertónica (SSH) o manitol, en combinación con fisioterapia. Estos agentes mucolíticos se encargan de descomponer la estructura gelificada del moco y, por tanto, disminuyen su elasticidad y viscosidad, reduciendo la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares y mejorando y estabilizando la función pulmonar. Sin embargo, aún son pocos los estudios de alta calidad que comparen estos fármacos mucolíticos, y las experiencias individuales de pacientes y cuidadores explican la alta variabilidad de su uso a nivel mundial. La principal dificultad para los países en desarrollo la representa el alto costo de terapias como Dornase alfa y Manitol, por lo que la SSH se ofrece como una opción más económica.

La SSH se ha recomendado en las directrices de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF)³ como estándar de tratamiento para niños de 6 años o más y en los estándares de atención de la Sociedad Europea de FQ⁴. A pesar de estas recomendaciones, el uso de SSH es muy diferente en los distintos países. En Estados Unidos el Registro de pacientes de la CFF informó en 2019 que el 74,6 % de los pacientes mayores de 6 años utilizan SSH. En Europa, la gama de pacientes que la utilizan es muy amplia, desde el 34% en el Reino Unido hasta el 80% en Alemania y el 44% en Italia. Un estudio que utilizó datos de registros nacionales y comparó la función pulmonar longitudinal en niños con FQ en los EE. UU. y el Reino Unido mostró que los niños estadounidenses homocigotos para F508del tenían una mejor función pulmonar que los niños del Reino Unido. Esta diferencia se relacionó principalmente con diferencias en el uso de tratamientos tempranos como dornasa alfa y SSH⁵. Por otro lado, una revisión sistemática y un metanálisis realizado en el 2023⁶, después de examinar 7 estudios, afirma que el tratamiento con SSH en niños más pequeños con FQ mejora la depuración pulmonar, los síntomas y la calidad de vida. Se considera que estos hallazgos están relacionados con el hecho de que la SSH combate una alteración fisiopatológica importante en la enfermedad pulmonar por FQ, donde la hiperconcentración de moco conduce a un transporte deficiente a través del clearance mucociliar (CMC). La retención de moco en el pulmón crea un entorno que promueve la colonización bacteriana inicial, la infección



crónica, la inflamación neutrofílica y el daño progresivo de las vías respiratorias.

Otros estudios^{7,8} han demostrado que la SSH conduce a una aceleración prolongada del CMC tanto en niños como en adultos con FQ, que dura al menos 12 horas después del uso repetido durante un período de 2 semanas o más. Este efecto prolongado puede atribuirse a la presencia de secreciones mucosas hiperconcentradas en las superficies de las vías respiratorias, que actúan como un depósito para el flujo de agua impulsado osmóticamente, permitiendo una expansión más prolongada de la capa líquida de la superficie de las vías respiratorias *in vitro*. Adicionalmente, se ha demostrado que la edad de los pacientes podría ser un factor relevante que varía la respuesta clínica: un estudio de 48 semanas de SSH inhalada en niños con FQ menores de seis años, no logró demostrar una reducción relacionada con el tratamiento en la tasa de exacerbación pulmonar en esta cohorte de pacientes⁹. Otro estudio relativamente reciente¹⁰ mostró que la adición de SSH al tratamiento de una exacerbación de la FQ aceleró la resolución de los síntomas de exacerbación y permitió a los pacientes abandonar el hospital con una mayor resolución de los síntomas.

Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado¹¹ evaluó los efectos de la SSH inhalada (7%) en la prueba de función pulmonar en niños preescolares con fibrosis quística. Después de un tratamiento de 16 semanas con SSH registró una mejora de la Capacidad Vital Forzada (CVF) ($p=0,02$) y una tendencia favorable del Volumen espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF₁). Se encontró un empeoramiento del VEF₁ ($p<0,0001$) y del FEF₂₅₋₇₅ ($p=0,019$) en el grupo que recibió Solución al 0,9%. No se encontraron diferencias en el Rint espiratorio e inspiratorio en ambos grupos.

Sin embargo, hay poca evidencia disponible de que la SSH conduzca a una mejora de la función pulmonar a largo plazo. Investigadores canadienses y estadounidenses evaluaron el efecto de SSH inhalada sobre el índice de aclaramiento pulmonar (IAP_{2,5})¹². A las 48 semanas, el tratamiento con SSH se asoció con una disminución significativa (es decir, una mejora) en IAP_{2,5} en comparación con Solución Isotónica (SI). En 2020,

investigadores estadounidenses¹³ realizaron un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego de cloruro de sodio al 6%, administrado tres veces al día con un nebulizador eFlow durante 4 semanas. El CMC se midió mediante gammagrafía al inicio del estudio, 2 horas después del primer tratamiento del estudio y aproximadamente 12 horas después de la dosis final (el día 28). También se evaluaron la espirometría, los síntomas respiratorios y la seguridad. Los tratamientos del estudio fueron en general bien tolerados y seguros. La SSH (6%) resultó en una mejora significativa y sostenida desde el inicio en el aclaramiento pulmonar total después de 4 semanas de tratamiento ($p=0,014$).

También se ha demostrado que la SSH inhalada durante 48 semanas tuvo un efecto positivo sobre los cambios estructurales pulmonares en niños de 3 a 6 años con FQ en comparación con la SI¹⁴. Sobre esta base, se desarrolló y validó un algoritmo para medir automáticamente las dimensiones de los bronquios y las arterias (BA) en la TC de tórax. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la SSH sobre el engrosamiento y el ensanchamiento de la pared bronquial mediante el análisis de BA. El análisis mostró un impacto positivo del SSH inhalada en la luz bronquial y el grosor de la pared, pero ningún efecto del tratamiento en la progresión del ensanchamiento bronquial durante 48 semanas¹⁵. En otro estudio del 2023, los autores concluyeron que no están muy seguros de si el uso regular de SSH nebulizada en adultos y niños mayores de 12 años con FQ produce una mejora en la función pulmonar después de cuatro semanas. La solución salina hipertónica mejoró modestamente el IAP en niños menores de seis años. La SSH parece ser un complemento eficaz de la fisioterapia durante las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar en adultos. Sin embargo, para los resultados evaluados, la certeza de la evidencia varió de muy baja a baja en el mejor de los casos, según los criterios GRADE¹⁶.

En Venezuela, a pesar que se han detectado más de 500 pacientes con FQ, existen pocos estudios que evalúen el valor terapéutico de la SSH. Solo se han reportado dos estudios que comparan concentraciones de solución salina hipertónica al 3,5 y 7 % como fluidificantes, realizados con la solución hipertónica de preparación intrahospitalaria a grandes volúmenes^{16,17}. Considerando



que este tipo de solución es susceptible de colonizarse en el hogar del paciente con gérmenes por su alta manipulación, su influencia sobre la disminución de la densidad bacteriana puede alterarse por dicha manipulación. Estos hechos sirvieron de base para la realización del presente estudio que pretende determinar la eficacia terapéutica de la SSH al 3,5% y 7% en viales estériles, sobre la evolución clínica, colonización bacteriana y función pulmonar de los pacientes que acuden a la Unidad de Fibrosis Quística de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, cuyos objetivos específicos incluyeron: determinar los cambios clínicos y radiológicos según Score de Shwachman Kulzicky, identificar los cambios en la densidad bacteriana y describir los cambios espirométricos con el uso de SSH al 3,5% y 7% al inicio y a los 3 meses del tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptivo, comparativo; longitudinal y prospectivo; el cual se llevó a cabo en la Unidad de fibrosis quística de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido entre Septiembre 2022 y Enero del año 2023. La muestra estuvo conformada por 35 pacientes con diagnóstico de FQ, previo consentimiento informado, que cumplieron los criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de FQ por test de sudor y/o estudio genético, mayores de 5 años, sin exacerbación. Se tomó como criterio de exclusión: pacientes que hubiesen recibido solución hipertónica tipo Hypersal® en viales, previo al estudio. Todos los pacientes cumplieron terapia nebulizada con SSH (Hypersal® solución para inhalación al 3,5% para menores de 7 años y al 7% para mayores de 7 años en viales de 4 ml), en una dosis de 4 ml cada 12 horas durante un periodo de 3 meses, administrada a través de nebulizadores LC plus PARI® reutilizable autorizados por la CFF. Tanto los viales de Hypersal® como las pipetas nebulizadoras fueron donadas por empresa privada. Todos los pacientes durante el estudio recibieron Salbutamol a dosis de 0,10 mcg/Kg de peso 20 minutos previos a la nebulización con SSH. Se aplicó el score de Shwachman y Kulzicky a los pacientes al inicio y al transcurrir 3 meses de la terapia con la SSH. Según el puntaje obtenido se clasificó la condición clínica del paciente en: Normal, severidad leve,

moderada y grave.

Se realizó determinación bacteriológica de esputo en medios de Agar biplaca CNA/Mc Conkey, determinando densidad bacteriana a través de detección de Unidades formadoras de Colonias (UFC) para establecer estado de colonización. Se midió la función pulmonar mediante espirometro ultrasónico (Schiller Spiroscout® Germany) utilizando clip nasal y boquillas individuales Spirette con filtro espiratorio y tomando medidas de bioseguridad por realizarse en momentos de pandemia. Se midieron los cambios de Flujo y Volumen, y se registraron parámetros de VEF₁, CVF, relación VEF1/CVF con determinación de Z score. Los valores se registraron antes y después del tratamiento. Todos los efectos adversos fueron registrados.

Para el análisis estadístico, los datos fueron procesados con el programa SSPS 2.0. Los resultados fueron expresados con medidas de tendencia central, frecuencias absolutas y relativas. Para comparación de variables numéricas se utilizó *t* de student con una significancia estadística de $p < 0,05$. La diferencia de UFC antes y después de SSH se compararon mediante la prueba de Mc Nemar. Se utilizó la prueba *t* de Student para analizar la diferencia entre medias como VEF₁ y CVF. Para el análisis de variables no paramétricas se utilizó las pruebas de Wilcoxon.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 35 pacientes que acudieron a la Unidad de Fibrosis quística de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera obteniéndose una distribución como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO

EDAD	F		M		Total	
	F	%	F	%	F	%
Preescolares	2	5,72	4	11,42	6	17,14
Escolares	8	22,87	3	8,57	11	31,44
Adolescentes	3	8,57	3	8,57	6	17,14
Adultos	6	17,14	6	17,14	12	34,28
Total	19	53,30	16	45,70	35	100,00



En el grupo pediátrico estudiado predominaron los pacientes escolares (31,44%) sin embargo en la totalidad de la muestra predominaron los adolescentes y adultos en más del 50% con ligero predominio del sexo femenino (53,30%).

Tabla 2. Score clínico al inicio y 3 meses de tratamiento con solución salina hipertónica

PUNTAJE DE SCORE CLINICO						T	P*
INICIO			3 MESES				
X±DE	min	max	X±DE	min	max		
73.58±8.72	60	88	89,67	84	96	9,62	<0,001

*p: significancia obtenida por t de student.

Los pacientes presentaron una puntuación promedio de 73,58 en el Score clínico al inicio de tratamiento lo cual corresponde a clasificación de Severidad Leve, y al final del tratamiento presentaron un score promedio 89,67 lo cual indica en score estado clínico Normal, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al score clínico utilizado a los 3 meses de tratamiento ($p < 0,001$).

Tabla 3. Gérmenes aislados en cultivo de esputo antes y después de 3 meses de tratamiento con SSH

Germen aislado	UFC*	MOMENTO DE TRATAMIENTO			
		Inicio		3 meses	
		F	%	F	%
Negativos		12	34,29	24	68,58
Positivos		23	65,71	11	31,42
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	> 100.000 UFC	6	20,00	1	8,33
	<100.000 UFC	9	30,00	6	50,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 100.000 UFC	5	16,66	-	-
	<100.000 UFC	2	6,66	3	25,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	>100.000 UFC	2	6,66	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
Complejo <i>Burkholderia cepacia</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
	<100.000 UFC	-	-	1	8,33
<i>Citrobacter freundii</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
<i>Candida albicans</i>	>100.000 UFC	1	3,33	1	8,33
Total aislados		30		12	100,00

Se realizaron 35 cultivos de esputo al inicio y a los 3 meses del estudio, de los cuales 12 fueron negativos. Del grupo de pacientes con resultado positivo se aislaron al principio del tratamiento 30 gérmenes, predominando *Pseudomona aeruginosa* seguida de *S. aureus*. Se apreció en todos los grupos que al final de tratamiento hubo una disminución de las UFC en casi todos los gérmenes aislados o no se reportaron gérmenes.

Tabla 4. Cambios en la densidad bacteriana (UFC) de *P. aeruginosa* al inicio y 3 meses de tratamiento con SSH

Contaje de <i>Pseudomona</i> UFC	3 MESES		TOTAL	p*
	>100.00UFC	<100.000 UFC		
INICIO				
>100.000 UFC	1	14	15	0,001
< 100.000 UFC o ausente	0	20	20	
TOTAL	1	34	35	

*p Significancia estadística por Prueba de Mc Nemar

En general, la SSH disminuyó significativamente la concentración de UFC de *Pseudomonas aeruginosa* en el esputo de los pacientes, mostrando un cambio estadísticamente significativo para los pacientes que tenían un valor elevado de UFC (>100.000 UFC) al inicio del tratamiento.

Tabla 5- Valores espirométricos al inicio y 3 meses de tratamiento con solución salina Hipertónica

*P significancia por prueba de Wilcoxon.

Grupo Etario	Valores Espirométricos INICIO				Valores Espirométricos 3 MESES				P* Z score VEF1				
	CVF (% Pred*)		VEF ₁ (% Pred*)		z SCORE VEF1		CVF (% Pred*)			VEF ₁ (% Pred*)		z SCORE VEF1	
	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE		X	DE	X	DE
6-12 a.	84.16	26.28	80.16	32.26	1.50	1.68	87.16	25.18	83.40	31.16	1.40	1.38	0,93
13-17 a.	73.75	2.62	68.50	22.18	-1.65	21.31	91.70	1.52	79.50	13.09	-1.05	19.41	0,003
>18 a.	71.36	30.18	48.18	32.14	-3.82	2.17	72.45	28.18	68.12	30.16	-1.69	2.21	0,001

En los estudios espirométricos realizados en menores de 12 años no se observaron cambios porcentuales notables en CVF y VEF1 y cuando se estableció comparación entre el Z score de inicio y final no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en el grupo de adolescentes y adultos se



encontró una diferencia significativa en los valores de z score de VEF1 ($p < 0,005$).

Tabla 6. Efectos secundarios asociados al Uso de solución hipertónica

EFECTO SECUNDARIO	TOTAL	
	F	%
INCREMENTO DE LA TOS	5	14,28
BRONCOCONSTRICCIÓN	3	8,58
EPISTAXIS	1	2,86
SIN EFECTOS SECUNDARIOS	26	74,28
TOTAL	35	100

En cuanto a los efectos secundarios, solo nueve (9) pacientes presentaron efectos adversos, predominando la tos en el 14,28% de los pacientes estudiados, seguida de broncoconstricción en 3 pacientes, mientras que el 74,28% de los pacientes no presentó efectos secundarios.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Con el desarrollo de las nuevas terapias, como la triple combinación moduladora, la evolución de los pacientes con FQ está cambiando considerablemente en el mundo. Sin embargo, en países como Venezuela, donde estas terapias no están disponibles, se requieren tratamientos de intervención temprana para prevenir o interrumpir la progresión del daño estructural, como fluidificantes de bajo costo que permitan el aclaramiento de la vía aérea, retrasar las infecciones y evitar el deterioro progresivo del pulmón.

Dentro de los pacientes evaluados predominaron los pacientes escolares en la población pediátrica lo que se relaciona con los estudios de metanálisis de Ullah et al en los que predominó este grupo etario.

A todos los pacientes se les aplicó el score Shwachman y Kulzicky y se evidenció que hubo una mejoría desde el punto de vista clínico en aquellos pacientes que utilizaron solución hipertónica aumentando el puntaje del score respecto al inicio y los 3 meses, lo cual concuerda con estudio de Dentice et al del 2015, en el

que participaron 132 pacientes adultos, los cuales evidenciaron una mejoría clínica significativamente mayor al recibir SSH¹⁰.

Diferentes ensayos clínicos han examinado el efecto del uso de solución salina hipertónica, del 3,5 al 7% utilizada durante 4 semanas, sobre los valores del VEF₁ en comparación con grupos de pacientes que recibieron solución salina isotónica (NaCl 0,9%). En el presente estudio se demostró un incremento significativo en los valores del VEF₁ (Z score) con resultados similares a los de Eng et al., donde se estudiaron 52 pacientes con FQ con enfermedad pulmonar de moderada a grave que recibieron SSH al 6% durante 2 semanas. Al final de este período, se observó un aumento significativo del VEF₁ en comparación con el grupo control ($15,0 \pm 16,0\%$ vs $2,8 \pm 13\%$, $p 0,004$). Además, los pacientes informaron de una mejora subjetiva en los efectos beneficiosos de la fisioterapia respiratoria y una mayor tolerancia al ejercicio físico¹⁷. Por el contrario, Amin et al. no demostraron mejoras significativas en los parámetros espirométricos ni en la calidad de vida en 20 pacientes pediátricos con función respiratoria normal, tratados durante 4 semanas con solución hipertónica. El parámetro de mejora en los sujetos tratados estuvo representado por el índice de aclaramiento pulmonar (IAP) (diferencia de 1,16 puntos, $p 0,016$)¹⁸. En la mayoría de los ensayos se utilizó solución salina hipertónica después del tratamiento previo con broncodilatadores y como complemento de la fisioterapia torácica; en ambos casos esto puede ser importante para garantizar su eficacia. La SSH también debe inhalarse después de un broncodilatador de corta duración, porque previamente se ha establecido que esto es necesario para prevenir la broncoconstricción. Cuando se administra después de un broncodilatador, la solución salina hipertónica es una terapia económica y segura para las personas con FQ. la nebulización de SSH *antes de* la fisioterapia podría mejorar la limpieza de las vías respiratorias, mientras que su administración *después* de la fisioterapia podría reducir la tolerabilidad debido a una interacción más directa con el epitelio respiratorio que con la capa mucosa. Por el contrario, en el estudio venezolano de Ferreira¹⁶ los valores espirométricos CVF, VEF1 y relación CVF/VEF1 no mostraron cambios a los 6 meses, ni cambios clínico significativos. Estos hallazgos estuvieron



relacionados por el uso de concentraciones bajas de solución hipertónica (3,5%) ya que los pacientes no contaban con nebulizadores adecuados para concentraciones más altas que garantizaran un ambiente de alta hipertonidad que fluidificara las secreciones.

En cuanto a la densidad bacteriana, se realizaron 35 cultivos de esputo al inicio y a los 3 meses de tratamiento, evidenciando que la *Pseudomona aeruginosa* se encontró dentro de los gérmenes predominantes (15 cultivos) demostrándose que con el uso de SSH se redujo significativamente las UFC a los 3 meses de tratamiento, lo cual concuerda con un estudio realizado recientemente el cual demostró la capacidad de la solución hipertónica al 7% para facilitar la expectoración en la edad pediátrica, especialmente en niños <11 años, facilitando la reducción de bacterias patógenas¹⁹. Por otro lado, el estudio de Echenique¹⁷, evidenció que el uso de SSH al 7% redujo el número de aislamientos bacterianos a los 6 meses de tratamiento, demostrándose que a largo plazo, la mejora de la función mucociliar puede reducir la carga bacteriana y la inflamación crónica de las vías respiratorias.

En relación con los efectos secundarios atribuibles a la SSH, solo nueve pacientes presentaron eventos adversos, predominando la tos, lo que concuerda con diversos estudios donde se ha demostrado que no hay diferencias en la tasa de eventos adversos, aunque la broncoconstricción aguda sigue siendo un posible hallazgo después de la administración de SSH. Una revisión reciente, sugiere que el momento de la inhalación hace poca o ninguna diferencia en la función pulmonar²⁰. Sin embargo, la inhalación antes o durante las técnicas de eliminación de las vías respiratorias puede maximizar la eficacia y la satisfacción percibida por el paciente. La entrega por la mañana puede aumentar la tos durante la escuela o el trabajo, mientras que la administración nocturna podría inducir alteraciones del sueño.

En conclusión, este estudio demuestra que la solución hipertónica en viales estériles puede recomendarse por su efecto favorable en la mejoría del Score clínico y reducción del aislamiento de cultivos positivos en

pacientes con infección bacteriana respiratoria. Igualmente, mejoró significativamente la función pulmonar en pacientes mayores de 12 años después de 3 meses de tratamiento, aunque al igual que otros estudios clínicos demostró que no aporta cambios significativos en pacientes de menor edad, posiblemente relacionado a mayor tendencia a hiperreactividad cuando la vía aérea es más pequeña. Considerando su menor costo sobre otros fluidificantes usados en FQ, puede resultar una herramienta beneficiosa y más económica para estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev.* 2006;86(1):245–278.
2. Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(1):24–29.
3. Mogayzel PJ, Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187 (7):680–689.
4. Castellani C, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cystic Fibros.* 2018; **17** (2): 153–178.
5. Schluter et al. Lung function in children with cystic fibrosis in the USA and UK: a comparative longitudinal analysis of national registry data. *Thorax* 2022;77:136–142.
6. Ullah et al. Efficacy of hypertonic saline versus isotonic saline among children with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Respir Ther.* 2023;59: 1–7.
7. **Bell SC, et al.** The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lanceta Respir Med.* **2020**;8:65–124.
8. Ratjen F, Davis S, Stanojevic S et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7: 802–809.
9. **Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, Johnson R, Kronmal R, Davis SD** Inhaled Hypertonic Saline in Infants and Children Younger Than 6 Years With Cystic Fibrosis The ISIS Randomized Controlled Trial. *JAMA.* **2012**; 307 (21): **2269–2277.**
10. Dentice et al. A randomised trial of hypertonic saline



during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. *Thorax* 2016;71:141–147.

11. Nenna et al Effects of inhaled hypertonic (7%) saline on lung function test in preschool children with cystic fibrosis: results of a crossover, randomized clinical trial. [Ital J Pediatr.](#) 2017;43:60.

12. Ratjent et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019 Sep;7(9):802-809.

13. Donaldson S et al. A four week trial of hypertonic saline in children with mild cystic fibrosis lung disease: Effect on mucociliary clearance and clinical outcomes. *Journal of Cystic Fibrosis* 19 (2020) 942–948.

14. Tiddens H et al. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3–6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 10 (2022) 669-678.

Chen et al. Automatic bronchus and artery analysis on chest computed tomography to evaluate the effect of inhaled hypertonic saline in children aged 3-6 years with cystic fibrosis in a randomized clinical trial *Cyst Fibros.* 2023 Sep;22(5):916-925.

16. Ferreira M, Eficacia terapéutica de solución hipertónica al 3.5% y Dornase alfa sobre la evolución clínica y espirométrica en pacientes con fibrosis quística mayores de 5 años en la unidad de fibrosis quística. Ciudad hospitalaria “Dr Enrique tejera”. Trabajo de especialización presentado para optar al título de Especialista en Neumonología Pediátrica. Valencia: Universidad de Carabobo; 2016.

17. Echenique Y. Eficacia terapéutica de la solución salina hipertónica al 3,5% y al 7% sobre la evolución clínica y espirométrica en pacientes con fibrosis quística. Unidad Funcional de Fibrosis Quística. Ciudad hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Valencia. estado Carabobo. Trabajo de especialización presentado para optar al título de especialista en neumonología pediátrica. valencia: Universidad de Carabobo; 2018.

18. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S, Gustafsson P, Ratjen F. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax.* 2010;65(5):379–383

19. Ferreira ACM, Marson FAL, Cohen MA, Bertuzzo CS, Levy CE, Ribeiro AF, Ribeiro JD. Hypertonic saline as a useful tool for sputum induction and pathogen detection in cystic fibrosis. *Lung.* 2017;195(4):431–439

20. Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2:



ARTÍCULO ORIGINAL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD BRONQUIECTÁSICA EN PACIENTES INGRESADOS EN EL SERVICIO DE NEUMONOLOGÍA DEL HOSPITAL DR. LUIS GÓMEZ LÓPEZ, BARQUISIMETO ESTADO LARA EN EL PERIODO 2017 HASTA LA ACTUALIDAD

Gilary D. Lucena¹, Aldeyzmar O. Villavicencio¹, Helen Bittner²

¹ Residente asistencial de medicina interna, Hospital Dr. Luis Gómez López, Barquisimeto, estado Lara

² Medico Neumonólogo adjunto del servicio de Neumonología, Hospital Dr. Luis Gómez López, Barquisimeto, estado Lara

INTRODUCCION

Las bronquiectasias son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios. La patogenia de la enfermedad se caracteriza por la dilatación crónica, con destrucción irreversible y habitualmente progresiva de la pared bronquial como consecuencia del círculo vicioso patogénico descrito por E. Cole. Clínicamente suelen presentarse con tos y expectoración crónica, siendo frecuentes las agudizaciones infecciosas de repetición. Actualmente, se ha evidenciado un aumento de casos condicionado por distintos factores generadores enfermedades bronquiectasicas, esto genera un cambio significativo dentro de las características epidemiológicas, pasando de ser una patología poco estudiada a ser una enfermedad objeto de investigación de diferentes aspectos.

Las BQ no son una enfermedad en sí mismas, sino que son el resultado final de enfermedades o agresiones diferentes. Sea cual sea la etiología que las causa, tiene una fisiopatología común, cuya gravedad dependerá, en gran parte, de la causa que las produce y la posibilidad de tratarla para frenar la evolución de la alteración pulmonar. Existen numerosas etiologías que pueden inducir o contribuir a los procesos fisiopatológicos que resultan en bronquiectasias, incluyen obstrucción de las vías respiratorias (p. ej., aspiración de cuerpo extraño), defensas defectuosas del huésped, fibrosis quística (FQ), síndrome de Young, enfermedades reumáticas y sistémicas, discinesia ciliar primaria, infecciones pulmonares y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). La frecuencia de las diferentes etiologías varía según la ubicación geográfica y la población.

El propósito de la evaluación es la confirmación diagnóstica el cual consiste en pruebas de laboratorio, imagenología y pruebas de función pulmonar. Además la solicitud TC de tórax como gold standard. Los signos característicos incluyen

dilatación de las vías respiratorias (relación entre la luz y el diámetro de la arteria $\geq 1,5$), estrechamiento y engrosamiento de la pared bronquial, tapones o detritos mucopurulentos acompañados de atrapamiento aéreo. las pruebas de función pulmonar se utiliza para evidenciar el deterioro obstructivo siendo este un hallazgo frecuente.

Dado que las bronquiectasias son una alteración irreversible del bronquio, deben establecerse las medidas específicas para evitar su aparición. Se debe tener en cuenta el adecuado control y prevención de las enfermedades infecciosas, teniendo la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de enfermedades que predisponen a la aparición de bronquiectasias.

El único tratamiento definitivo para las bronquiectasias es la cirugía, pero las indicaciones están limitadas actualmente a unos pocos casos. En la mayoría se basará en el tratamiento médico de las exacerbaciones y el control del daño tisular y la inflamación.

A nivel institucional, la prevalencia de bronquiectasias no ha sido estudiada, ni registrada. Es por esto que en el siguiente estudio fue planteada determinar cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes con bronquiectasias, así como también determinar la prevalencia según edad y sexo, identificar la etiología, reconocer los síntomas presentados y clasificar según IMC a los pacientes con bronquiectasias ingresados en el servicio de neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de enfoque cuantitativo, no experimental de tipo analítico con recolección retrospectiva



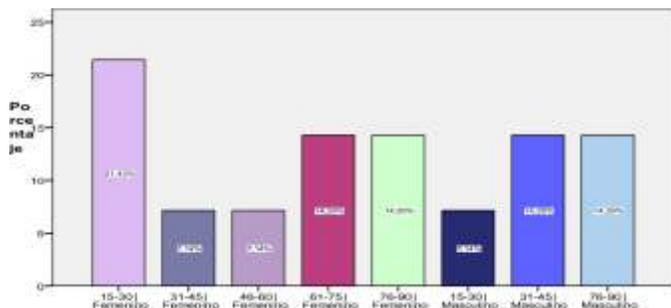
de datos. Para la obtención de los datos se hizo revisión de las historias clínicas de pacientes ingresados desde el periodo 2017 hasta la actualidad en el servicio de neumonología del hospital universitario Dr. Luis Gómez López. Los datos obtenidos fueron vaciados en una base de datos y posteriormente integrado a una serie de cuadros y gráficos.

Resultados

Cuadro n° 1 Edad y sexo de pacientes con bronquiectasias ingresados en el servicio de neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad

Categorías	Sexo	Frecuencia	Porcentaje
15-30 años	Femenino	3	21,43
31-45 años	Femenino	1	7,14
46-60 años	Femenino	1	7,14
61-75 años	Femenino	2	14,29
76-90 años	Femenino	2	14,29
15-30 años	Masculino	1	7,14
31-45 años	Masculino	2	14,29
76-90 años	Masculino	2	14,29
Total		14	100,0

Gráfico n° 1 Edad y sexo de pacientes con bronquiectasias ingresados en el servicio de neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad .

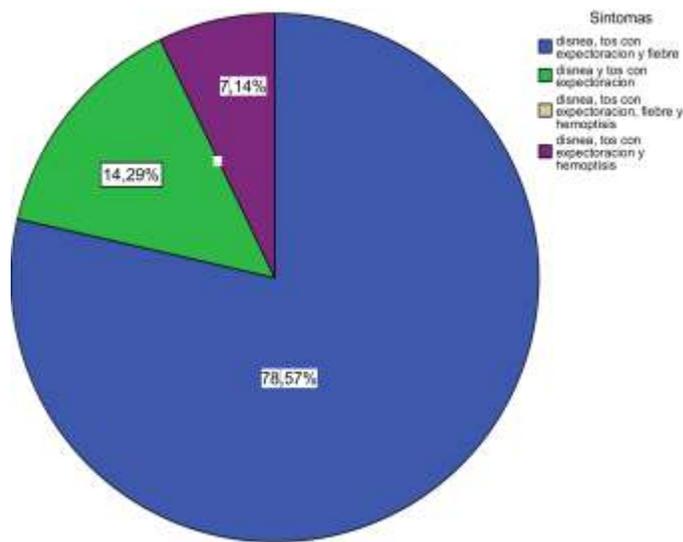


El mayor porcentaje corresponde a sexo femenino con un 21% en relación con masculino 14%, con una edad mínima de 15 años y una máxima de 90 años, en relación con el mayor porcentaje de las edades comprendidas entre 15 a 30 años con el 21%, mencionando al sexo femenino como prevalencia para presentar esta patología.

Cuadro n°2 Síntomas presentados por pacientes ingresados en el servicio de neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
disnea, tos con expectoracion y fiebre	11	78,57
disnea y tos con expectoracion	2	14,29
disnea, tos con expectoracion y hemoptisis	1	7,14
Total	14	100,0

Gráfico n°2 Síntomas presentados por pacientes ingresados en el servicio de neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad



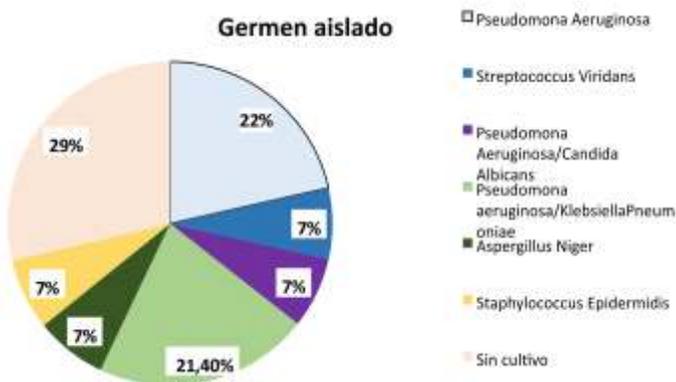
Se identifican los siguientes resultados, paciente con disnea, tos con expectoración y fiebre en un 78%, disnea y tos con expectoración 14%, disnea, tos con expectoración y hemoptisis en un 7%. Presentando mayor frecuencia el cuadro clínico de disnea, tos con expectoración y fiebre.

Cuadro n°3 Etiología de las bronquiectasias en pacientes ingresados en el servicio de neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad.



Germen aislado	Frecuencia	Porcentaje
Pseudomona Aeruginosa	3	22
Streptococcus Viridans	1	7
Pseudomona Aeruginosa/Candida Albicans	1	7
Pseudomona aeruginosa/KlebsiellaPneumoniae	3	21,4
Aspergillus Niger	1	7
Staphylococcus Epidermidis	1	7
Total	10	71,4
Sin cultivo	4	28,6
Total	14	100,0

Gráfico n°3 Etiología de las bronquiectasias en pacientes ingresados en el Servicio de Neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad



Se aprecia variabilidad en agentes infecciosos, resaltando pseudomona aeruginosa en un 22%, seguido de klebsiella pneumoniae en 21%, streptococcus viridans 7%, candida albicans 7%, aspergillus niger 7%, staphylococcus epidermidis 7%,

Cuadro n°4 Índice de masa corporal en pacientes ingresados en el servicio de neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad

IMC	Frecuencia	Porcentaje
bajo peso	6	42,9
normal	3	21,4
sobrepeso	1	7,1
Total	10	71,4
Sin datos en historia clínica	4	28,6
Total	14	100,0

Gráfico n°4 Índice de masa corporal en pacientes ingresados en el Servicio de Neumonología del Hospital Dr. Luis Gómez López en el periodo 2017 hasta la actualidad



Se encontró que el 42% presentaron bajo peso, 21% estuvieron en peso normal, y el 7% se encontró en sobrepeso, así como también entra dentro de la lista un 28% de paciente al cual en el momento de ingreso no se realiza toma de talla y peso.

Discusión

Teniendo en cuenta la escasa frecuencia de esta patología es necesario estandarizar los grupos de riesgo, agrupando las características epidemiológicas, sintomatología, grupo etiológico y estado nutricional que permita predecir morbilidad de esta patología con el fin de lograr intervenciones terapéuticas tempranas, favorecer supervivencia y evitar exacerbaciones.

En la actualidad las bronquiectasias son enfermedad de objeto de investigación de diferentes aspectos, pero acarreado una



mayor vulnerabilidad los países en vías de desarrollo, producto de las grandes desventajas, de índole social, político y cultural inherentes a nuestra población y que repercuten directamente en la salud a todos los niveles; todo lo anterior justifica y refuerza la intención de éste trabajo, en la búsqueda de información que promueva el interés en la investigación y de forma paralela contribuya desde una perspectiva finalista a la mejoría en salud de la población

En cuanto a edad y sexo de pacientes con bronquiectasias se determina que el mayor porcentaje corresponde a sexo femenino con un 21% en relación con masculino 14%, con una edad mínima de 15 años y una máxima de 90 años, en relación con el mayor porcentaje de las edades comprendidas entre 15 a 30 años con el 21%, mencionando al sexo femenino como prevalencia para presentar esta patología.

Con respecto a la sintomatología clínica se identifican los siguientes resultados, paciente con disnea, tos con expectoración y fiebre en un 78%, disnea y tos con expectoración 14%, disnea, tos con expectoración y hemoptisis en un 7%. Presentando mayor frecuencia el cuadro clínico de disnea, tos con expectoración y fiebre.

De acuerdo con etiología de bronquiectasias, se aprecia variabilidad en agentes infecciosos, resaltando pseudomona aeruginosa en un 22%, seguido de klebsiella pneumoniae en 21%, streptococcus viridans 7%, candida albicans 7%, aspergillus niger 7%, staphylococcus epidermidis 7%, concluyendo como microorganismo etiologico mas frecuente pseudomona aeruginosa.

En relación al índice de masa corporal en los pacientes de este estudio se encontró que el 42% presentaron bajo peso, 21% estuvieron en peso normal, y el 7% se encontró en sobrepeso, así como también entra dentro de la lista un 28% de paciente al cual en el momento de ingreso no se realiza toma de talla y peso, destacando como resultado que dicha población tiene riesgo a desarrollar bajo peso y desnutrición.

En la población evaluada en el servicio de neumonología del hospital Dr. Luis Gómez López con bronquiectasias, se demuestra una alta prevalencia de síntomas relacionados con la enfermedad, así como se describe la variabilidad de agentes infecciosos teniendo alto porcentaje de pseudomona aeruginosa en relación con otras bacterias. En relación con IMC un 47% se encontraba en bajo peso y esto se correlaciono con la morbilidad en esta muestra. se presume que las bronquiectasias son un factor para predecir riesgo desnutrición expresada en bajo peso.

Limitaciones

Las limitaciones más importantes que se obtuvieron al momento de realizar la investigación, fue el poco de registro de los casos de bronquiectasias y falta de realización de cultivos al momento del manejo de estos pacientes. Por lo cual se sugiere

mejorar la sistematización del registro de las historias y el cumplimiento de protocolos como los cultivos.

Conclusiones

Las bronquiectasias son una enfermedad frecuente y de alta prevalencia en este país, siendo la edad más frecuente entre 15-30 años en sexo femenino, determinándose como germen más frecuente Pseudomona Aeruginosa. El índice de masa corporal es una herramienta útil que debe implementarse para detectar desnutrición o malnutrición en estos pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno, no recibir algún tipo de financiación.

Referencias

Barker, Allan Clinical manifestations and diagnosis of bronchiectasis in adults uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-

1. bronchiectasisinadults?search=bronquiectasias&source=search result&electedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Apr 2024.
2. S. Romero and D. Graziani Bronquiectasias PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144421/> Published online 2018 Sep 28. Spanish
3. Vendrell Montserrat Definición, fisiopatología y etiología de las bronquiectasias Monografías en Neumología



REVISIÓN CONTEMPORÁNEA

TERAPIA MODULADORA Y EXPERIMENTAL EN FIBROSIS QUÍSTICA: EVIDENCIAS ACTUALES Y FUTUROS DESAFÍOS (parte III y VI)

Jacqueline Parra Niño*

*Pediatra-Neumólogo. Coordinadora del Post grado de Neumonología Pediátrica de la Universidad de Carabobo.
Médico Adjunto al Servicio de Neumonología Pediátrica. Ciudad Hospitalaria "Dr Enrique Tejera" (CHET) Valencia Estado Carabobo.
Coordinadora de la Unidad de Fibrosis Quística del Estado Carabobo (CHET).

Resumen.

El desarrollo de fármacos moduladores del regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) ha permitido resultados terapéuticos importantes para la Fibrosis Quística (FQ), una condición genética autosómica recesiva potencialmente mortal. Un avance significativo en el tratamiento de la FQ ha sido el desarrollo de terapia moduladora del CFTR. Esta terapia ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y actúa sobre la causa subyacente de la FQ corrigiendo la función de la proteína CFTR defectuosa responsable de la enfermedad y su cantidad en la superficie epitelial. Ivacaftor (Kalydeco®) fue uno de los primeros moduladores de CFTR aprobados que demostró ser eficaz en pacientes con mutaciones específicas en el gen CFTR. Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) es otro modulador de CFTR aprobado para pacientes con dos copias de la mutación F508del, la mutación más común en FQ. Tezacaftor/ivacaftor (Symdeko®) y elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®) son moduladores CFTR que han sido posteriormente aprobados por la FDA. Symdeko es similar a Orkambi pero está diseñado para tener menos efectos secundarios y es eficaz en una gama más amplia de mutaciones CFTR. Trikafta, el más reciente, es una terapia de combinación triple que ha mostrado mejoras significativas en la función pulmonar y la calidad de vida de personas con al menos una mutación F508del, aumentando la población diana para tratamiento modulador. Recientemente, una nueva combinación: Vanzacaftor, Tezacaftor, Deutivacaftor ("Vanza triple") ha cumplido con los criterios de valoración primarios y secundarios en mayores de 6 años con al menos una mutación F508 del, y al parecer tiene menos efectos secundarios que trikafta, requiere una sola dosis diaria y posiblemente a mediados del 2024 se solicite su aprobación por la FDA. Sin embargo, existe una elevada heterogeneidad alélica del CFTR, de manera que muchas personas portadoras

de variantes génicas poco frecuentes o "ultra raras" de FQ permanecen sin ninguna terapia moduladora aprobada, máxime de aquellos pacientes que no pueden adquirirlo por su alto valor económico (250.000\$/paciente/año aproximadamente). Además, debido a que la FQ es una enfermedad progresiva, la evaluación de biomarcadores en la atención de rutina es fundamental para monitorear la efectividad del tratamiento y la gravedad de la enfermedad y el acceso a estos controles no es muy sencillo. Este artículo pretende resumir aspectos claves sobre la FQ en la era de la terapia moduladora, destacando las investigaciones y las prácticas clínicas de vanguardia, los efectos secundarios, los nuevos desafíos que enfrentan las personas con FQ, el potencial para futuras limitaciones de control médico y la necesidad apremiante de terapias adicionales para tratar las causas genéticas o moleculares subyacentes de esta condición que hasta hoy no han podido ser tratadas.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una condición genética, multiorgánica, progresiva y potencialmente mortal que afecta a más de 100.000 personas en todo el mundo^{1,2}. Es causada por una función alterada del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y es heredada con un patrón autosómico recesivo. En Venezuela, se han identificado hasta la fecha más de 600 pacientes con FQ, donde la mutación predominante es la F508 del, una delección de la Fenilalanina en la posición 508 que condiciona un defecto en el transporte del CFTR³. La enfermedad se produce debido a mutaciones en el gen que codifica la proteína de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) un canal de cloruro/bicarbonato expresado en la membrana plasmática apical que desempeña un papel fundamental en la regulación de líquidos e iones y su movimiento a través de varios tejidos



epiteliales, incluidos pulmones, intestino, páncreas y glándulas sudoríparas^{4,5}. Sin embargo, a pesar de las características multiorgánicas de la enfermedad, la elevada morbilidad y mortalidad de las personas con FQ están relacionadas con una disminución acelerada de la función pulmonar debido a ciclos repetidos de acumulación de moco en las vías respiratorias, inflamación crónica e infección persistente que conducen a la destrucción del tejido con formación de bronquiectasias e insuficiencia respiratoria⁶. En ausencia de CFTR, se pierde el regulador más importante de la hidratación líquida de la superficie de las vías respiratorias (Fig1), el canal epitelial de sodio (ENaC) permite una mayor reabsorción de éste por lo que no hay salida de agua, se suprime el aclaramiento mucociliar y no hay salida de bicarbonato a la superficie epitelial, por lo que el pH en la luz de la vía aérea se hace ácido promoviendo la proliferación de los bacterias en las vías respiratorias. Finalmente, se liberan mediadores neutrófilos tóxicos, lo que provoca una destrucción bronquial conocida como bronquiectasia⁷.

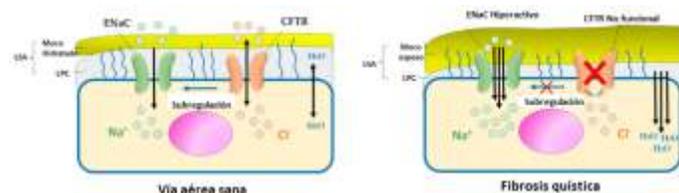


Fig 1. Patogenia de la fibrosis quística (FQ). En la vía aérea sana, la secreción de sal y agua está coordinada por el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y la absorción a través de ENaC, que hidrata el líquido de la superficie apical de las vías aéreas (LSA) y mantiene el líquido periciliar (LPC). En el epitelio de las vías respiratorias de la FQ, el CFTR defectuoso altera el intercambio de agua y iones Cl^- , lo que provoca una hiperactivación de los canales de sodio epiteliales (ENaC) y produce LSA deshidratado y moco espeso, que se considera un entorno propicio para la infección y la inflamación. En ausencia o mala función de CFTR, las secreciones se hacen viscosas, se adhieren a la superficie de la mucosa, obstruyen las pequeñas vías aéreas y las glándulas submucosas. El pH ácido contribuye a disminuir la defensa antibacteriana. (Traducido de Fahad A et al. Cystic Fibrosis: Overview of the Current Development Trends and Innovative Therapeutic Strategies. *Pharmaceutics* 2020, 12(7),616.

Se han identificado más de 2100 variantes en el gen CFTR, de las cuales aproximadamente un tercio ahora se clasifican como causantes de FQ. La F508del es la variante que causa la FQ más prevalente y representa aproximadamente el 70% de todos los alelos de la FQ, mientras que el 30% restante de los alelos de la

FQ están representados por trastornos de función. Hay una enorme cantidad de variantes de CFTR y la mayoría son (ultra) raras y ocurren entre unas pocas personas con FQ en todo el mundo⁸. Debido a dicha heterogeneidad alélica de CFTR, existen distintos fenotipos de FQ; en promedio, las personas con FQ con insuficiencia pancreática exhiben formas más graves de la enfermedad, mientras que los fenotipos más leves generalmente se asocian con suficiencia pancreática. De hecho, estas variantes causan defectos primarios distintos, que comprenden alteraciones del ARNm de CFTR y la biosíntesis de proteínas, el transporte de aniones y/o el recambio de la membrana plasmática. Por lo tanto, se han separado en VI clases de variantes de CFTR, que se caracterizan por alteraciones en: expresión (Clase I), plegamiento y transporte (Clase II), activación (Clase III), conductancia (Clase IV), cantidad (Clase V) y estabilidad (Clase VI) de la proteína moduladora¹. En general, las variantes de CFTR en las clases I y II se asocian con una función mínima (o nula), mientras que generalmente se observa una función residual (o alguna) en aquellas variantes en las clases IV-VI. Esta agrupación ofrece la ventaja de que las variantes de CFTR con defectos similares podrían abordarse mediante estrategias terapéuticas similares, es decir, la terapia moduladora¹.

Tras el descubrimiento de este gen regulador CFTR en 1989 y la posterior clasificación de los tipos de mutación del CFTR, ha surgido una nueva era en el tratamiento de la FQ, basada en la que los principios científicos de los tipos de defectos (plegamiento, procesamiento, transporte y función del canal CFTR) que ha permitido tratar potencialmente el defecto básico en la mayoría de pacientes con fibrosis quística, resultaron en una creciente población adulta con esta condición⁹. Sin embargo, los efectos a largo plazo de estas terapias sobre las múltiples manifestaciones de la fibrosis quística aún están bajo investigación. También es crucial comprender los efectos de los moduladores en poblaciones excluidas de los ensayos clínicos. Además, establecer medidas de enfermedad apropiadas para evaluar la eficacia en los posibles participantes más jóvenes las investigaciones y en aquellos cuya función pulmonar "postmoduladora" se encuentra en el rango típico de personas sin enfermedad pulmonar crónica, es esencial para el desarrollo continuo de fármacos. Por último, es importante reconocer que se ha creado una brecha en los resultados de salud para algunas personas y se ha ampliado para otras que no son elegibles para recibir moduladores, no los toleran o no tienen acceso a ellos.

Las terapias con moduladores están diseñadas para corregir el mal funcionamiento de la proteína CFTR. Los moduladores de CFTR son pequeñas moléculas que tratan la causa subyacente de la fibrosis quística e incluyen *potenciadores*, que aumentan la apertura de canales de cloro /bicarbonato o la activación de



la proteína CFTR, *correctores*, que mejoran el procesamiento y el transporte de la proteína CFTR hacia la superficie celular, *amplificadores* del ARNm que permiten una mayor traducción de proteínas y disminuyen la descomposición del ARNm al facilitar la transición de polipéptidos nacientes a través de un complejo proteico para su integración en la membrana⁷ y los *estabilizadores* CFTR los cuales son agentes que interfieren con el proceso de control de calidad de las proteínas de la membrana plasmática. Por otro lado, muchos trastornos genéticos hereditarios surgen de mutaciones sin sentido, que generan codones de terminación prematura (CTP) en el ARNm transcrito. Los CTP eliminan la síntesis de proteínas al detener prematuramente la traducción del ARNm mutante, además de reducir la cantidad de ARNm mutante mediante una degradación dirigida mediante mecanismos de desintegración mediada sin sentido (NMD por sus siglas en inglés). Las estrategias terapéuticas para las mutaciones sin sentido incluyen facilitar la lectura ribosomal y/o inhibir la NMD para restaurar la función de la proteína¹⁰.

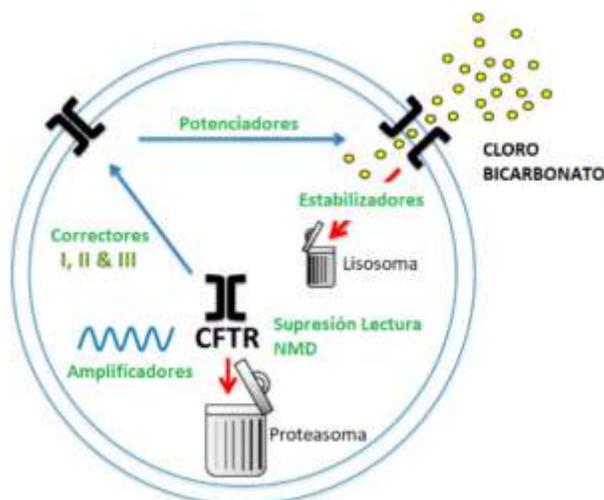


Fig 2. Estrategias farmacológicas para restaurar la función CFTR en individuos con FQ con diversas clases de mutaciones CFTR . En verde se ilustran los agentes que aumentan la probabilidad de apertura de CFTR (potenciadores), facilitan el transporte de la proteína mal plegada (correctores), aumentar la cantidad de ARNm de CFTR (amplificadores), aumentar la traducción adecuada del ARNm con mutaciones de CTP (agentes de lectura), disminuir NMD (supresor de NMD) y prevenir la degradación de la proteína CFTR insertada en la membrana plasmática (estabilizadores). (Traducido de Bergeron Christelle, Cantin, Andre . New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. [Int J Mol Sci.](#) 2021 Jun;22(12):6193).

Durante las últimas dos décadas, se han desarrollado medicamentos de precisión (o personalizados) dirigidos a la causa fundamental de la FQ y se han logrado enormes avances¹⁰. De hecho, actualmente se han aprobado cuatro medicamentos moduladores de CFTR para uso clínico: los correctores lumacaftor (LUMA, VX-809), tezacaftor (TEZA, VX-661) y elexacaftor (ELX, VX-445), que recuperan el plegamiento y el tráfico de CFTR al PM y el potenciador ivacaftor (IVA, VX-770), que mejora la probabilidad de apertura del canal CFTR. Estos medicamentos, en particular los "altamente eficaces", han proporcionado beneficios clínicos impresionantes, lo que representa un nuevo amanecer para las personas con genotipos elegibles¹¹. Recientemente, una nueva combinación: Vanzacaftor, Tezacaftor, Deutivacaftor ("Vanza triple") ha cumplido con los criterios de valoración primarios y secundarios en mayores de 6 años con al menos una mutación F508 del, y al parecer tiene menos efectos secundarios que trikafta, se administra una vez al día y posiblemente a mediados del 2024 se solicite su aprobación por la FDA¹¹. Vanzacaftor es un nuevo corrector de CFTR, mientras que deutivacaftor (VX-561) es un nuevo potenciador de CFTR que ha demostrado tener una tasa de eliminación reducida, mayor exposición, mayores concentraciones plasmáticas a las 24 h y una vida media más larga en comparación con ivacaftor, apoyando así la dosificación una vez al día¹². Sin embargo, a pesar de estos adelantos, hay un número significativo de personas con variantes (ultra) raras para las que no se ha aprobado ninguna terapia moduladora.

Como solución para superar esta barrera, se han desarrollado sistemas de modelos traslacionales basados en las propias células/tejidos de personas con FQ y estos pueden recapitular múltiples características de los órganos parentales, utilizándose así para predecir la eficacia de los fármacos moduladores de CFTR a nivel individual. Las evaluaciones de estos modelos pueden proporcionar un punto de partida factible para las pruebas clínicas posteriores de la mejor opción terapéutica en estudios clínicos alternativos¹³. Además, debido a que la FQ causa inflamación crónica de las vías respiratorias, se deben integrar biomarcadores relacionados en la atención de rutina para monitorear continuamente el estado y la progresión de la enfermedad, así como la efectividad del modulador CFTR.

Alcances de la terapia moduladora: Lo que muestra la evidencia.

Uno de los aspectos más resaltantes en los alcances de la terapia moduladora en FQ informados en el 2021, fue el incremento en la mediana de supervivencia de los pacientes FQ a 53 años, en comparación con 17 años en 1970. Múltiples

moduladores de CFTR utilizados en combinación con ivacaftor aumentan la eficacia y aumentan el número de variantes de CFTR susceptibles de terapia. Más aún, la aprobación de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en 2019 aumentó la cantidad de personas que podrían beneficiarse de esta terapia moduladora altamente efectiva (TMAE) a aproximadamente el 90 % de la población con FQ en los Estados Unidos. La TMAE ha sido muy eficaz, con mejoras generales en la función pulmonar, reducción de las exacerbaciones, disminución de las hospitalizaciones, disminución de la excreción de cloro en sudor, mejora de la calidad de vida, el estado nutricional y, en las mujeres, un aumento de la fertilidad. Adicionalmente, puede retrasar la aparición de otras comorbilidades relacionadas con la FQ. Desde la introducción de la combinación moduladora del CFTR, la mayoría de las personas con fibrosis quística han visto reducciones pronunciadas en los síntomas y los estudios proyectan marcados aumentos en la expectativa de vida para aquellos que son elegibles para estas terapias. Sin embargo, la terapia moduladora no ha curado la fibrosis quística y el éxito de los moduladores de CFTR ha generado preguntas inmediatas sobre el nuevo estado de la enfermedad de fibrosis quística y los desafíos clínicos en el cuidado de las personas con FQ¹⁵.

Considerando los beneficios de la terapia moduladora, las proyecciones han demostrado que el acceso inmediato, en comparación con un retraso de 4 años, reduciría el número de personas con enfermedad pulmonar grave en un 60 %, aumentaría el número de pacientes con enfermedad pulmonar leve en un 18 % y reduciría el número de exacerbaciones pulmonares en un 19 %. Durante un período de 10 años, las muertes se reducirían en un 15 % y la mediana de edad de supervivencia aumentaría en más de 9 años¹⁶. Con el tiempo, por lo tanto, de lograrse la inclusión de moduladores en los programas de salud pública a nivel mundial, se estrecharía la brecha en la salud física entre las personas FQ del primer y tercer mundo. Los moduladores efectivos de CFTR probablemente enlentecerán o, en el mejor de los casos, detendrán la progresión de la enfermedad, pero no revertirán una enfermedad que ya se ha curado, por ejemplo, la destrucción pancreática en la mayoría y la ausencia de los conductos deferentes. Las exacerbaciones pulmonares aún recurren, aunque con menor frecuencia, las infecciones crónicas no desaparecen por completo y existe una inflamación persistente de las vías respiratorias¹⁷. Es probable que con el aumento de la supervivencia de los pacientes FQ el tratamiento se vuelva más desafiante. Los datos a largo plazo disponibles son limitados, pero se debe permanecer atentos a los efectos secundarios emergentes, en particular aquellos que son poco frecuentes. La notificación de los efectos adversos en los niños más pequeños es de suma importancia dado el

tiempo que pueden estar expuestos a estos agentes.

Medición de eficacia de los moduladores:

Una de las necesidades que han surgido en la evaluación de la respuesta a los moduladores, son los métodos para investigar la respuesta a nivel individual. Para ello, se ha recurrido al uso de células primarias de personas con FQ, con muestras de las vías respiratorias (nariz o bronquios) mediante cepillado o biopsias y muestras gastrointestinales (colon y recto). Estas muestras se cultivan en condiciones *in vitro* específicas, se expanden y luego se siembran en membranas porosas para formar monocapas u organoides/esferoides. La caracterización de variantes individuales pueden servir como biomarcadores potenciales para identificar qué fármaco podría ser la mejor terapia para cada individuo con FQ, es decir, "la terapia adecuada para la persona adecuada".

Por otro lado, debido a que las personas con FQ presentan un proceso inflamatorio crónico en sus pulmones, la producción de citocinas/quimiocinas permanece continuamente activa, lo que lleva a una sobreexpresión de mediadores proinflamatorios y una posible regulación negativa de varios factores antiinflamatorios¹³. Los biomarcadores de inflamación de las vías respiratorias se han detectado principalmente mediante la evaluación de la sangre sérica, el líquido de lavado broncoalveolar (LBA) y el esputo (inducido o expectorado espontáneamente). Se ha observado una reducción significativa en los niveles de interleucina (IL) -8, IL-1 β y elastasa de neutrófilos (NE) desde la primera semana de tratamiento con Ivacaftor que se mantuvo durante los 2 años de seguimiento. También se ha detectado disminución en esputo de otras citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α). Este efecto también estuvo acompañado por una disminución en la abundancia relativa de *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia* sp. y *Staphylococcus aureus* en el esputo de estos participantes. Además, se ha observado disminución en los niveles de otros mediadores relevantes, a saber, arginasa-1, mieloperoxidasa, calprotectina y S100A9. Estos hallazgos están en línea con la mejora del Volumen espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF₁) en las pruebas de función pulmonar (espirometría e índice de aclaramiento pulmonar), la reducción de la carga bacteriana y la IL-1 β en el esputo y el aumento del microbioma de las vías respiratorias de 30 Personas con FQ que tomaron LUMA/IVA durante 8-16 semanas. En monocitos de FQ *in vitro*, tanto LUMA/IVA como TEZA/IVA pudieron reducir los valores de IL-18, pero los niveles de IL-1 β solo se redujeron con el tratamiento con TEZA/IVA¹.

A pesar de que existen varios biomarcadores para evaluar la gravedad y la progresión de la FQ, algunos están asociados con



procedimientos invasivos (p. ej., broncoscopia para obtener LBA), que limitan su utilidad en la atención de rutina. Como alternativa, se han utilizado biomarcadores de esputo y representan una forma mínimamente invasiva de evaluar la inflamación e infección de las vías respiratorias¹⁴. Sin embargo, debido a que las terapias moduladoras de última generación pueden disminuir significativamente la producción de esputo, la obtención de dichas muestras puede resultar más difícil.

Efectos adversos (EA) relacionados con moduladores:

Posterior al desarrollo de moduladores, se han desarrollado estudios como el PROMISE para comprender los EA generales de los moduladores durante 30 meses de uso clínico. A medida que han aparecido nuevos moduladores se han descrito nuevos eventos adversos y se considera que a largo plazo aparecerán nuevos eventos relacionados con estos fármacos.

Efectos neurológicos: El dolor de cabeza y la fatiga se informaron con relativa frecuencia en general, pero no fueron una causa común de interrupción de LUM/IVA. Suelen desaparecer tras el segundo mes de tratamiento¹⁷.

Efectos oculares: Los efectos oculares, aunque poco frecuentes destacables han sido las cataratas.

Efectos hematológicos: En los estudios de detección de efectos adversos se informó un caso de leucemia mielocítica aguda (AML) posparto, considerándose que probablemente se trataba de una desafortunada coincidencia, no relacionada con LUM/IVA¹⁸.

Efectos Neuropsiquiátricos: Algunos pacientes han experimentado EA neuropsiquiátricos debilitantes. En algunos casos, estos EA pueden ser impulsados por la modulación del CFTR y el transporte de cloruro dentro del cerebro. Los estudios muestran que una minoría de personas con fibrosis quística, que inician moduladores experimentan EA neuropsiquiátricos que incluyen empeoramiento del estado de ánimo, la cognición, la ansiedad, el sueño y las tendencias suicidas. Se ha demostrado que los moduladores disminuyen la expresión de GABA (neurotransmisor inhibitorio más importante del cerebro) lo cual se ha asociado a ansiedad y depresión. También parecen afectar los subtipos de receptores de serotonina 5-HT₂. Este sistema receptor está íntimamente relacionado con la función GABA tanto a nivel de neurotransmisor como de receptor. La inflamación puede ser una de las vulnerabilidades biológicas para el desarrollo de complicaciones neuropsiquiátricas de la terapia TAEM. La inflamación periférica es en sí misma un factor de riesgo de depresión y ansiedad. Numerosos factores inflamatorios están elevados en la FQ, incluidos IL-1 β , TNF- α , IL-6, y PCR, e incluso grupos de citoquinas inflamatorias, todos los

cuales se han asociado con la depresión, psicosis y trastorno de ansiedad generalizada; Si bien la respuesta inflamatoria mejora en las personas con FQ tratadas con terapia moduladora, la restauración de CFTR en las células inmunes y la resolución de las respuestas inflamatorias pueden variar entre individuos y es posible que los cambios en las señales inflamatorias se correlacionen con los EA neuropsiquiátricos de ETI. Los síntomas neuropsiquiátricos pueden ser tan profundos que algunas personas con FQ toman la difícil decisión de dejar de usar un medicamento que reduciría su sufrimiento físico y prolongaría su vida¹⁹.

Un enfoque actual para mitigar los efectos adversos neuropsiquiátricos de la TAEM en personas con FQ es la reducción de la dosis no indicada en la etiqueta. Si bien la reducción de la dosis puede ayudar a disminuir los síntomas neuropsiquiátricos para algunos, tiene el costo de un riesgo incierto de eficacia reducida a corto o largo plazo contra los síntomas de la FQ. Por lo tanto, las personas con FQ, los cuidadores familiares y los equipos de atención de la FQ pueden mostrarse reacios a emplear esta estrategia o tener opiniones diferentes sobre su relación riesgo/beneficio. Además, en algunos casos, los EA neuropsiquiátricos continúan a menos que se suspenda la TAEM o se empleen terapias psicofarmacológicas. En un estudio de 266 adultos con FQ que tomaban TAEM, 19 (7%) informaron EA neuropsiquiátricos que incluían ansiedad, mal humor, insomnio, confusión mental y concentración reducida. Los autores plantearon la hipótesis de que los EA neuropsiquiátricos eran atribuibles a la vulnerabilidad psiquiátrica, las diferencias en el metabolismo del elexacafort y el aumento de la expresión sistémica de CFTR. Se observó una señal importante sobre el impacto de LUM/IVA en la salud mental. Un gran estudio de cohorte prospectivo informó que cuatro individuos (0,5% de la cohorte del estudio) suspendieron LUM/IVA debido a depresión²⁰, y un individuo en cada una de dos cohortes retrospectivas más pequeñas informó que la ansiedad fue la causa de la interrupción (4 y 5% de las respectivas cohortes).

Efectos Respiratorios: Existe un estudio que informó un aumento de las secreciones bronquiales y nasales después de iniciar la IVA en un paciente con función pulmonar baja (VEF₁ inicial 13,9%), lo que provocó una exacerbación pulmonar grave y, en última instancia, se tuvo que suspender la IVA debido a la dificultad para eliminar las secreciones que se fluidificaron a pesar de las reducciones en la dosis. Por el contrario, los EA respiratorios se resolvieron con el tiempo sin cambios en el tratamiento con IVA. La opresión en el pecho, la disnea, el aumento del esputo y la disminución del VEF₁ se encontraban entre los EA respiratorios más comunes y tendían



a ocurrir dentro de los primeros días después del inicio, incluso tan rápidamente como 3 a 4 horas después de la primera dosis. Los broncodilatadores fueron beneficiosos para mitigar los síntomas de opresión en el pecho, sibilancias y aumento del trabajo respiratorio en algunos individuos. La mejora o la resolución de los EA respiratorios generalmente se produjo entre 1 y 4 semanas después del inicio, pero los síntomas y/o el VEF₁ por debajo del valor inicial persistieron más allá de este tiempo. Esta disminución se ha reportado en los primeros tres meses para luego aumentar progresivamente. Según otros estudios, se han reportado dos casos de hemoptisis y un caso de neumotórax que causaron la interrupción de LUM/IVA en un estudio; No se especificó si la hemoptisis y el neumotórax eran atribuibles a una enfermedad subyacente²¹.

Dentro de las estrategias para mitigar algunos efectos, se ha recomendado reducir a la mitad la dosis de LUM/IVA que suele mitigar la opresión grave en el pecho, la disnea y la hipoxemia de esfuerzo que aparecen después del inicio, aunque a veces finalmente hay que suspender la terapia hasta que se produzca recuperación de los síntomas y del VEF₁ a partir de entonces¹.

Efectos Cardiovasculares: Dos EA poco frecuentes pero importantes fueron las elevaciones de la presión arterial y de la creatina quinasa (CK). A veces estos síntomas pueden presentarse cuando hay interacción farmacológica con posaconazol. La estrategia recomendada es interrumpir los moduladores y de persistir los síntomas iniciar antihipertensivos. Se informó una elevación de la CK en un gran estudio de cohorte en el que 20 (2%) pacientes tenían una CK superior a cinco veces el límite superior normal y cinco (0,6%) tuvieron que suspender LUM/IVA debido a una CK superior a 10 veces el límite superior de lo normal acompañado de mialgia. Un informe de caso también describe a un hombre adulto que experimentó rhabdomiólisis con una CK de más de 17 000 U/L, atribuida a una interacción farmacológica entre LUM/IVA y aciclovir; A pesar de la normalización de la CK tras la interrupción de LUM/IVA y aciclovir, persistió la mialgia de las extremidades inferiores. Otro reporte con TEZ/IVA, reveló bloqueo cardíaco de primer grado (intervalo PR de 334 EM) en el Electrocardiograma; Los ECG al inicio del estudio y a las 4, 12 y 24 semanas después de iniciar TEZ/IVA fueron normales. El bloqueo cardíaco de primer grado se resolvió cuatro semanas después de la interrupción de TEZ/IVA y se volvió a probar la terapia ocho meses después²³.

Efectos Gastrointestinales: Se ha reportado con frecuencia elevación de las transaminasas que pueden superar hasta más de 10 veces el límite superior normal y otros EA hepáticos. También se ha reportado dolor abdominal, náuseas, vómitos, alteración de la motilidad intestinal, acolia y gastroenteritis. Un informe de caso indicó que era necesaria una disminución

de la dosis de IVA para la normalización de las transaminasas especialmente cuando estas alcanzan 6 veces su valor normal. En algunos casos, el dolor abdominal fue lo suficientemente intenso como para justificar la interrupción o suspensión del tratamiento. También se informó de un caso de elevación aislada de la fosfatasa alcalina, que tardó varios meses en normalizarse después de la interrupción de LUM/IVA. Los EA gastrointestinales poco frecuentes fueron disfagia y disminución del apetito; el único caso de disfagia resultó en la interrupción. Una serie de casos informó sobre siete adultos que experimentaron cólicos biliares después del inicio de ELX/TEZ/IVA; todos los pacientes menos uno recibieron una colecistectomía²⁴.

Efectos dermatológicos: Se ha detectado erupción cutánea micropapular en algunos pacientes que recibieron IVA, pero solo provocaron su interrupción en un estudio. El IVA también estuvo implicado en causar erupción morbiliforme recurrente al fármaco (hipersensibilidad al fármaco de tipo IV) en los ensayos de LUM/IVA y TEZ/IVA, con una desensibilización exitosa del IVA a partir de entonces. Las reacciones de erupción y de hipersensibilidad fueron notables con LUM/IVA. En varios estudios observacionales que informaron erupción, aparentemente se continuó con LUM/IVA sin intervención, pero provocó la interrupción en un pequeño número de pacientes. Las reacciones más graves en los estudios observacionales fueron erupción con hinchazón facial, reacción alérgica con opresión en el pecho y sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)²⁵. Otro estudio con pruebas in vitro consideró que el componente LUM de LUM/IVA desencadenó una reacción mediada por células T que causó una erupción pruriginosa progresiva grave e hinchazón facial en un informe de caso²⁶.

Efectos genitourinarios: Las irregularidades menstruales y la menorragia se han informado con poca frecuencia, pero han dado lugar a la interrupción de LUM/IVA: la primera en un paciente que también interrumpió debido al empeoramiento de la ansiedad, y la última en tres personas (0,4%) en una cohorte grande. Aunque CFTR se expresa en el epitelio cervical y desempeña un papel en la hidratación del moco cervical durante todo el ciclo menstrual²⁷, esto no explica las anomalías menstruales informadas con LUM/IVA en estudios del mundo real. En el entorno del ensayo clínico de fase 3, se informó que las anomalías menstruales ocurrieron con mayor frecuencia en las participantes femeninas tratadas con LUM/IVA en comparación con el placebo, con una frecuencia aún mayor en el subgrupo de participantes que tomaban anticonceptivos hormonales. Es muy probable que esta observación se deba a la inducción de las enzimas CYP3A y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) por parte de LUM, lo que



aumenta el metabolismo y disminuye la exposición a determinadas hormonas en algunas formulaciones anticonceptivas hormonales; esta inducción no se observa con otros moduladores de CFTR, ni tampoco el aumento de la frecuencia de anomalías menstruales. No se especificó si las mujeres de los estudios del mundo real que experimentaron anomalías menstruales estaban tomando anticonceptivos hormonales, pero esta interacción entre fármacos sería una posible explicación²⁸.

Otra serie de casos describió dolor testicular que apareció poco después del inicio de ELX/TEZ/IVA en siete hombres. En cinco pacientes, ELX/TEZ/IVA continuó ininterrumpidamente: tres no tuvieron intervenciones y dos requirieron analgésicos de venta libre para controlar el dolor. Un paciente requirió una breve interrupción del tratamiento y lo reanudó con la dosis completa, mientras que el último paciente requirió una reducción de la dosis y un ajuste de la dosis hasta la dosis completa, además de analgésicos y antibióticos de venta libre para la epididimoorquitis y la celulitis de la pared escrotal²⁴.

Interacciones farmacológicas: como se mencionó anteriormente, LUM es propenso a interacciones farmacológicas debido a la inducción de las enzimas CYP y UGT; ejemplos de medicamentos afectados por esto incluyen antimicóticos azólicos, medicamentos psicotrópicos y antiepilépticos seleccionados (p. ej., citalopram, sertralina, carbamazepina y fenitoína), anticonceptivos hormonales, inmunosupresores seleccionados (p. ej., tacrolimus y ciclosporina) e inhibidores de la bomba de protones. Para las personas que toman medicamentos que interactúan antes del inicio de LUM/IVA, dependiendo del medicamento y la indicación, un seguimiento estrecho y el ajuste de la dosis si es necesario para mantener la estabilidad clínica puede ser un enfoque razonable en algunos casos, mientras que en otros casos, el seguimiento terapéutico del fármaco, el seguimiento estrecho, la monitorización de los niveles del fármaco antes y después del inicio de LUM/IVA puede ser imperativa²⁹.

Una consideración importante a tener en cuenta es la posibilidad de atribución errónea de EA a la medicación; La asignación de causalidad es subjetiva y no es raro que los médicos atribuyan inadvertidamente un EA a un medicamento por error, como se observa fácilmente en los ensayos controlados con placebo³⁰. Además, si bien pueden ocurrir EA raros e inesperados, varios de los EA notificados en uno o pocos individuos que recibieron moduladores de CFTR en los estudios del mundo real no tenían una base farmacocinética o farmacodinámica clara. Los ejemplos incluyen disfagia, pericarditis, empeoramiento del síndrome de piernas inquietas, oído hinchado, tinnitus, insuficiencia cortical suprarrenal secundaria y leucemia mieloide aguda.

Terapia moduladora de administración materna (Administración de moduladores a portadores):

Un estudio reciente ha informado un caso de una mujer embarazada que recibió terapia moduladora de CFTR con feto FQ, íleo meconial y mutación *F508 del*, permitiéndose la resolución del íleo meconial sin efectos secundarios. Este estudio propone que el tratamiento con triple terapia moduladora prenatal, así como durante la lactancia, podría solucionar, prevenir y/o retrasar las complicaciones de la FQ³¹.

Limitación del Uso de Moduladores:

Actualmente, el 10% de las personas con FQ clásica no pueden beneficiarse de ninguno de los moduladores de CFTR que han sido aprobados para uso clínico. Muchos de estos individuos expresan mutaciones raras de clase Ia o Ib o por otras razones no responden a potenciadores y correctores. La mayoría de estos individuos tienen al menos un alelo con un codón de preterminación (PTC), un defecto que se encuentra en el 11% de todos los alelos que causan la enfermedad de FQ. Las estrategias para abordar los defectos de PTC incluyen agentes de lectura directa con moduladores de CFTR, compuestos que reducen la NMD, edición de genes para corregir mutaciones sin sentido de PTC y terapias genéticas.

Más evidencia sugiere que la combinación de correctores, potenciadores y agentes de lectura de PTC de CFTR representa una estrategia prometedora que proporciona una restauración superior de la función de CFTR en comparación con los moduladores de CFTR o los agentes de mutación sin sentido solos³².

Terapia génica

Un enfoque alternativo para la población de pacientes que no son candidatos a la terapia moduladora y tienen mutaciones tipo I es la terapia génica. Consiste principalmente en administrar ARNm y proteínas funcionales a las vías respiratorias. Aunque se considera una terapia prometedora desde el descubrimiento del gen *CFTR* hace más de treinta años, el desarrollo de la terapia génica para la FQ ha demostrado ser todo un desafío ya que los vectores deben tener suficiente capacidad de carga, expresar una cápside con tropismo por las vías respiratorias humanas y ser de baja inmunogenicidad. La baja inmunogenicidad y el tropismo de las células de las vías respiratorias del vector viral asociado al ADN parecen convertirlo en un vector ideal, pero este vector tiene una capacidad de carga limitada. El gen de la FQ también



debería integrarse en el genoma del huésped para evitar la administración repetida del vector.

Otro enfoque para la expresión génica terapéutica permanente es mediante el uso de endonucleasas específicas de sitio, como las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (CRISPR-Cas9). El sistema CRISPR-Cas9 actúa como una tijera molecular que permite que secuencias de un ARN guía se dirijan a ubicaciones precisas dentro del genoma, como el locus *GGTA1*, un puerto seguro conocido para la expresión de transgenes exógenos. Si bien aún queda mucho por hacer, las tecnologías mejoradas para la administración eficiente, segura y persistente del gen *CFTR* están reavivando las esperanzas de traducir la terapia génica en aplicaciones clínicas para los pacientes con FQ³³.

Terapia experimental en FQ

Dentro de las terapias experimentales se han realizado investigaciones con *Inhibidores de Canal epitelial de Sodio*, el cual está ubicado en la membrana apical de las células de las vías respiratorias y es el regulador clave de la absorción de sodio. Este canal determina el grado de absorción de agua a través de la vía de derivación paracelular permitiendo la hidratación de la superficie de las vías respiratorias. Cuando CFTR es disfuncional, la actividad de ENaC aumenta y el grosor de la fase Sol del moco es baja, los sólidos mucosos aumentan y la frecuencia del batido ciliar disminuye³⁴. La ausencia de secreción funcional de cloruro dependiente de CFTR combinada con el aumento de la actividad de ENaC agrava el defecto de aclaramiento mucociliar que causa la FQ. Por lo tanto, los inhibidores de ENaC constituyen agentes terapéuticos potenciales atractivos para todos los individuos con FQ, independientemente de su genotipo *CFTR*. Además, se necesitan proteasas intracelulares y extracelulares en la superficie de las vías respiratorias para activar ENaC y constituir otro objetivo terapéutico potencial para regular la hidratación de ASL. Los estudios preclínicos que utilizan células y ratones con deficiencia de CFTR han confirmado la importancia de ENaC en la regulación del volumen de ASL. Estos resultados alentadores llevaron a varios ensayos clínicos dirigidos a ENaC en pacientes con FQ³⁵. Algunos ensayos clínicos con ENaC se suspendieron en la fase I debido a hiperpotasemia aguda. Varios otros programas se han interrumpido en la fase II debido a la falta de eficacia, como los de los inhibidores directos de ENaC amilorida y VX-371, el análogo de SPLUNC-1 SPX-101 y el inhibidor de la proteasa camostat. Sin embargo, la pequeña molécula BI 1265162 es un potente inhibidor directo de ENaC que no indujo hiperpotasemia, fue bien tolerada en estudios de fase I y actualmente es objeto de un ensayo clínico de fase II^{36,37}.

Otro estudio experimental lo constituye el uso de secreción de Cloruro activado por Calcio y potenciador TMEM16A. El

TMEM16A es un canal de cloruro activado por calcio que se expresa en la superficie apical de las células epiteliales respiratorias, así como en células caliciformes, músculo liso y células neuronales. La conductancia del cloruro de TMEM16A puede ser estimulada indirectamente por moléculas que aumentan el calcio citoplasmático. Después de que los resultados iniciales de un ensayo de fase III de denufosal mostraran una mejora estadísticamente significativa pero modesta en el VEF₁ a las 24 semanas, un segundo ensayo de fase III (TIGER-2) no logró mostrar beneficio y el desarrollo de denufosal se detuvo. Recientemente, se ha informado que un potenciador directo de TMEM16A, llamado ETX001 por vía inhalada, aumentó el volumen de líquido en células de pacientes homocigotos para F508del, acelerando la velocidad del moco traqueal y el aclaramiento mucociliar en un modelo ovino. Estos resultados respaldan la exploración de los potenciadores TMEM16A como un posible nuevo tratamiento del defecto básico de la FQ. Se planean estudios clínicos de EDT002, el primer potenciador de TMEM16A en humanos y necesariamente incluirán consideraciones de seguridad y tolerabilidad, ya que TMEM16A se expresa en muchos tejidos distintos de los afectados principalmente por la FQ^{7,38}.

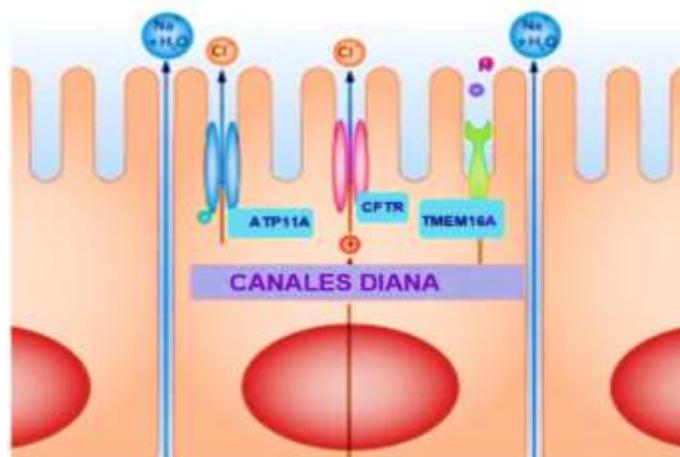


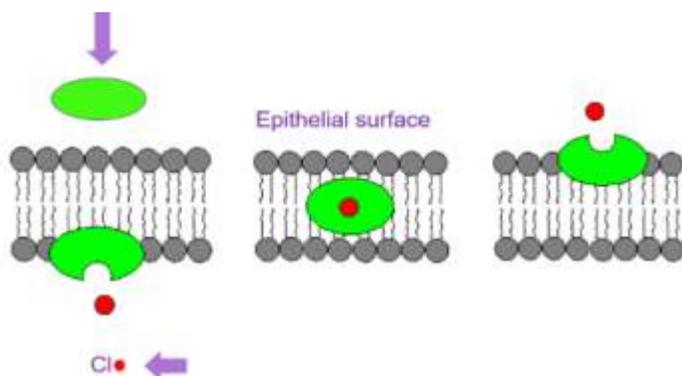
Fig 3. TMEM16A en la superficie de una célula epitelial. Al ser activado mejora la salida de cloruro favoreciendo la salida de agua.

Por otro lado, desde hace varios años, se están investigando los anionóforos, los cuales son transportadores sintéticos de aniones que pueden restaurar la conductancia iónica transmembrana. Se ha demostrado que los anionóforos añadidos a monocapas de células epiteliales bronquiales humanas que portan el genotipo homocigoto F508del, restauran la conductancia eléctrica transepitelial, aumentan el pH del líquido, previenen la reabsorción de líquidos y



disminuyen la viscosidad del moco³⁹. Los anionóforos representan una nueva clase de moléculas pequeñas con el potencial de corregir el defecto básico que causa la FQ independientemente del genotipo *CFTR* y generan esperanzas de futuros ensayos clínicos para personas con FQ, independientemente de su genotipo.

Fig. 4. Anionóforo (En verde) cruza la membrana celular epitelial y transporta un ion de cloro (punto rojo) a través de la misma. Tomado de Wikipedia. Mecanismo de acción de los ionóforos. Creado por Adamchemik. (Sin Copyright)



Finalmente, dentro de muchos otros trabajos de experimentación vienen probándose los oligonucleótidos antisentido (OSA), que son moléculas simples, cortas, de nucleótidos que se hibridan con secuencias de ARN complementarias mediante emparejamiento de bases e inducen una variedad de acciones en el ARN objetivo que pueden modularse de acuerdo con el objetivo farmacológico. La enzima RNasa H1 escinde el ARN objetivo que se encuentra en un heterodúplex ADN-ARN, como ocurre con la unión de OSA al ARN objetivo. La posterior degradación o modificación del ARN diana puede dar como resultado una actividad terapéutica relevante para la FQ, como la inhibición de NMD o la disminución de la actividad de ENaC. Otro posible beneficio terapéutico de la tecnología ASO para la FQ incluye su capacidad para alterar el empalme del ARN. Recientemente se ha demostrado que el ASO de cambio de empalme dirigido a la mutación *CFTR* 3849 + 10 kb C> T restaura la secreción de cloruro en las células epiteliales bronquiales⁴⁰.

Conclusiones

La introducción de moduladores dirigidos al regulador de conductancia transmembrana de la FQ (*CFTR*) ha revolucionado la vida de las personas con FQ. Actualmente, estos moduladores han obtenido la aprobación para su uso en

aproximadamente el 90 % de población que tiene esta condición. Los esfuerzos continuos de desarrollo de fármacos se centran en optimizar los beneficios terapéuticos y al mismo tiempo mitigar los posibles efectos adversos asociados con este enfoque de tratamiento. Aunque un 10% de las personas con FQ permanece sin una terapia lo suficientemente efectiva, actualmente se están logrando grandes avances para abordar el defecto básico de la FQ. A pesar de estos resultados alentadores, muchos pacientes con FQ en todo el mundo no tienen acceso a una terapia moduladora del *CFTR* altamente eficaz por la falta de respuesta o por su alto costo y casi todos los pacientes tienen la misma alta carga de tratamiento y complicaciones inherentes a la enfermedad como: exacerbaciones, hospitalizaciones y muerte. Si las terapias experimentales permiten ampliar la población diana con FQ, esto representará un gran paso adelante para mejorar la calidad de vida de todos los pacientes a través de medicina personalizada. Los países de tercer mundo siguen enfrentando grandes desafíos de disminuir la carga del tratamiento a través de la adquisición de esta terapia moduladora altamente efectiva, si bien es cierto que en todo el mundo es necesario abordar con urgencia el acceso a tratamientos alternativos que funcionen para el 100% de las mutaciones en FQ y cuyo costo sea accesible a todos los países. Los tratamientos que se están usando en la actualidad están tratando de reemplazar las terapias moduladoras por otras alternativas, como los sistemas de nanopartículas que sustituyan al *CFTR*, siendo idóneos para la administración pulmonar debido a su pequeño tamaño, su liberación sostenida y su elevada biocompatibilidad. Lograr este objetivo puede representar el mayor obstáculo de todos en el campo de nuevas terapias para personas con FQ. Sin embargo, se sigue confiando en la dedicación y determinación de los científicos y en su constancia hasta encontrar formas de enfrentar estos desafíos y por qué no, lograr la cura definitiva de esta condición que ha cobrado tantas vidas en niños, adolescentes y adultos.

REFERENCIAS

1. Bacahaul et al. Laboratory Tools to Predict *CFTR* Modulator Therapy Effectiveness and to Monitor Disease Severity in Cystic Fibrosis *J. Pers. Med.* 2024, 14(1),93.
2. Guo, J.; Garratt, A.; Hill, A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022, 21, 456–462.
3. Programa Nacional de Fibrosis Quística. Venezuela. Reporte anual 2015.

4. Rommens, J.M.; Iannuzzi, M.C.; Kerem, B.; Drumm, M.L.; Melmer, G.; Dean, M.; Rozmahel, R.; Cole, J.L.; Kennedy, D.; Hidaka, N.; et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science* 1989, *245*, 1059–1065.
5. Riordan, J.R et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989, *245*, 1066–1073.
6. Boon, M.; Verleden, S.E.; Bosch, B.; Lammertyn, E.J.; McDonough, J.E.; Mai, C.; Verschakelen, J.; Kemner-van de Corput, M.; Tiddens, H.A.W.; Proesmans, M.; et al. Morphometric Analysis of Explant Lungs in Cystic Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016, *193*, 516–526.
7. Bergeron, C.; Cantin, A. New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. [Int J Mol Sci.](#) 2021 Jun; *22*(12):6193.
8. Farinha, Carlos. Molecular mechanisms of cystic fibrosis – how mutations lead to dysfunction and guide therapy. [Biosci Rep.](#) 2022 Jul 29; *42*.
9. Tsui LC, Buchwald M 1991. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv Hum Genet* 20: 311–152
10. Oliver, K.E.; Carlon, M.S.; Pedemonte, N.; Lopes-Pacheco, M. The revolution of personalized pharmacotherapies for cystic fibrosis: What does the future hold? *Expert Opin. Pharmacother.* 2023, *24*, 1545–1565.
11. Bacalhau, M.; Camargo, M.; Magalhães-Ghiotto, G.A.V.; Drummond, S.; Castelletti, C.H.M.; Lopes-Pacheco, M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals* 2023, *16*, 410.
12. Federación Española de Fibrosis Quística. Vertex anuncia resultados positivos en los ensayos realizados con un nuevo tratamiento de triple combinación para la fibrosis Quística. Febrero 2024. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/vertex-anuncia-resultados-positivos-de-los-ensayos-realizados-con-un-nuevo-tratamiento-de-triple-combinacion-para-la-fibrosis-quistica/>
13. Vohra, S.; Shamseer, L.; Sampson, M.; Bukutu, C.; Schmid, C.H.; Tate, R.; Nikles, J.; Zucker, D.R.; Kravitz, R.; Guyatt, G.; et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *J. Clin. Epidemiol.* 2016, *76*, 9–17.
14. Lepissier, A.; Addy, C.; Hayes, K.; Noel, S.; Bui, S.; Burgel, P.-R.; Dupont, L.; Eickmeier, O.; Fayon, M.; Leal, T.; et al. Inflammation biomarkers in sputum for clinical trials in cystic fibrosis: Current understanding and gaps in knowledge. *J. Cyst. Fibros.* 2022, *21*, 691–706
15. Terapia moduladora altamente efectiva
16. García B, Flume Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Dec; *40*(6):804-809.
17. Tong, K.; Barker, D.; France, M.; Burr, L.; Greville, H.; Visser, S.; Middleton, P.; Wainwright, C.; Dorahy, D.; Wark, P. Lumacaftor/ivacaftor reduces exacerbations in adults homozygous for Phe508del mutation with severe lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020, *19*, 415–420
18. Nash, E.F.; Middleton, P.G.; Taylor-Cousar, J.L. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators—An international survey. *J. Cyst. Fibros.* 2020, *19*, 521–526.
19. VanElzakker, M et al. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 202, *329*(6) 603-609.
20. Burgel, P.R.; Munck, A.; Durieu, I.; Chiron, R.; Mely, L.; Prevotat, A.; Murriss-Espin, M.; Porzio, M.; Abely, M.; Reix, P.; et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020, *201*, 188–197.
21. Hubert, D.; Kanaan, R.; Honoré, I.; Martin, C.; Burgel, P. Reasons for not starting or discontinuing lumacaftor/ivacaftor: A single center observational study. In Proceedings of the 31st Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Indianapolis, IN, USA, 2–4 November 2017; p. 224.
22. Song, Y.; Palacios, A.C.; Thiagalingam, A.; Middleton, P.G. Azithromycin and tezacaftor/ivacaftor is associated with first-degree heart block in an adult with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020.
23. Burgel, P.R.; Munck, A.; Durieu, I.; Chiron, R.; Mely, L.; Prevotat, A.; Murriss-Espin, M.; Porzio, M.; Abely, M.; Reix, P.; et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020, *201*, 188–197.
24. Dagenais R et al. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2021, *10*(1), 23.
25. Ahmad, D.; Patel, M.; Mills, N.; Stephen, M.J. Real world experience of lumacaftor-ivacaftor at an urban cystic fibrosis center. In Proceedings of the 30th Annual



- North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, FL, USA, 27–29 October 2016; p. 32
26. Roehmel, J.F.; Ogese, M.O.; Rohrbach, A.; Mall, M.A.; Naisbitt, D.J. Drug allergy to CFTR modulator therapy associated with lumacaftor-specific CD4+ T lymphocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020.
 27. Edenborough, F.P. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001, 56, 649–655
 28. Vertex. Kalydeco® Product Monograph. 2019. Available online: https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_kalydeco_en.pdf
 29. Jordan, C.L.; Noah, T.L.; Henry, M.M. Therapeutic challenges posed by critical drug-drug interactions in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2016, 51, S61–S70
 30. Le-Rademacher, J.; Hillman, S.L.; Meyers, J.; Loprinzi, C.L.; Limburg, P.J.; Mandrekar, S.J. Statistical controversies in clinical research: Value of adverse events relatedness to study treatment: Analyses of data from randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *Ann. Oncol.* 2017, 28, 1183–1190
 31. Szentpetery S et al. A case report of CFTR modulator administration via carrier mother to treat meconium ileus in a F508del homozygous fetus. *J Cyst Fibros.* 2022;21(4):721-724.
 32. Mutyam V., Sharma J., Li Y., Peng N., Chen J., Tang L.P., Falk Libby E., Singh A.K., Conrath K., Rowe S.M. Novel Correctors and Potentiators Enhance Functional Rescue of Cftr Nonsense Mutation Translational Readthrough. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2021;64:604–616.
 33. Brommel C.M., Cooney A.L., Sinn P.L. Adeno-Associated Virus-Based Gene Therapy for Lifelong Correction of Genetic Disease. *Hum. Gene Ther.* 2020;31:985–995. doi: 10.1089/hum.2020.138.
 34. Mall M., Bleich M., Greger R., Schreiber R., Kunzelmann K. The amiloride-inhibitable Na⁺ conductance is reduced by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in normal but not in cystic fibrosis airways. *J. Clin. Investig.* 1998;102:15–21.
 35. Mall M., Grubb B.R., Harkema J.R., O'Neal W.K., Boucher R.C. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat. Med.* 2004;10:487–493.
 36. Nickolaus P., Jung B., Sabater J., Constant S., Gupta A. Preclinical evaluation of the epithelial sodium channel inhibitor BI 1265162 for treatment of cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020;6
 37. Goss C.H., Jain R., Seibold W., Picard A.C., Hsu M.C., Gupta A., Fajac I. An Innovative Phase II Trial to Establish Proof of Efficacy and Optimal Dose of a New Inhaled Epithelial Sodium Channel Inhibitor BI 1265162 in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis: Balance-Cf™ 1. *ERJ Open Res.* 2020;6.
 38. Danahay H.L., Morris D.G., Gosling M. Reply to Olschewski et al.: TMEM16A Potentiation: Possible Drawbacks. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202:905–906.
 39. Gianotti A., Capurro V., Delpiano L., Mielczarek M., García-Valverde M., Carreira-Barral I., Ludovico A., Fiore M., Baroni D., Moran O., et al. Small Molecule Anion Carriers Correct Abnormal Airway Surface Liquid Properties in Cystic Fibrosis Airway Epithelia. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1488.
 40. Michaels W., Bridges R.J., Hastings M.L. Antisense oligonucleotide-mediated correction of CFTR splicing improves chloride secretion in cystic fibrosis patient-derived bronchial epithelial cells. *Nucleic Acids Res.* 2020;48:7454–7467.



REVISIÓN CONTEMPORÁNEA

VAPING ¿NUEVA FORMA DE TABAQUISMO?

Arianna Sangiovanni¹, Yenny Rojas²

¹ Residente 1º año Neumonología HLGL

² Médico Neumólogo Adjunto HLGL

Introducción

Se conoce desde hace cierto tiempo, que el tabaquismo es un hábito frecuente entre los jóvenes y adultos. El simple hecho de fumar un cigarrillo al menos una única vez, significa exponerse a todas las numerosas sustancias que contiene y que son perjudiciales para la salud, pues bien ha sido reconocido como un importante factor de riesgo para desarrollar en edades medias o más avanzadas de la vida, enfermedades cardiovasculares (infartos), pulmonares (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer), y otras; además, predispone al riesgo de desarrollar una dependencia o adicción, a uno de sus componentes más activos: la nicotina, que actúa sobre el sistema nervioso central. Por ello, con la reciente aparición de dispositivos como los cigarrillos electrónicos y con su objetivo de ser un medio y un método seguro e inofensivo para fumar (o como ayuda para dejar de hacerlo), surge la duda de si el hábito de vapear es menos perjudicial que el tabaquismo, puesto que, se ha visto un aumento importante en su consumo por parte de los jóvenes.

Historia de los cigarrillos eléctricos.

Comprender el papel de los cigarrillos electrónicos requiere comprender la larga historia del consumo de tabaco en los Estados Unidos. A finales del siglo XIX, e inicios del siglo XX, se empezó a utilizar el cigarrillo "moderno", y la administración de nicotina fue esencial para su desarrollo, porque se pensó que esta sustancia era adictiva y, por tanto, vital para retener a los clientes. Desde allí, los fabricantes, científicos, empresarios y líderes de salud pública han promovido o recomendado cambios en los productos que podrían eliminar algunos de los elementos nocivos del humo del cigarrillo y reducir así los notables efectos adversos, especialmente con la introducción de productos novedosos (incluidos los cigarrillos electrónicos, así como otros productos de tabaco y nicotina).

Las primeras modificaciones del cigarrillo se hicieron para que fuera más agradable al paladar, tuviera una mayor

liberación y absorción de nicotina y pudiera comercializarse como "seguro". En las décadas de 1880 y 1890, los cigarrillos eléctricos del Dr. Scott, afirmaban que no sólo se encendían sin cerillas, sino que también contenían un filtro de algodón que "colaba y eliminaba las cualidades nocivas del humo", incluida la nicotina. Por su parte, en 1913, la marca Camel introdujo un nuevo tipo de cigarrillo, con un alto contenido de nicotina, que era demasiado fuerte para inhalarlo hasta los pulmones, pero que se hizo más inhalable mediante la adición de azúcares, regaliz y otras sustancias.

Los cigarrillos con filtro y su comercialización con un mensaje manifiesto sobre la reducción de daños se convirtieron en la norma en la década de 1960. En 1966, un grupo de expertos revisaron pruebas sobre el papel que desempeñan el contenido de alquitrán y nicotina en la salud y llegaron a la conclusión de que cuanto menor es el contenido de alquitrán y nicotina del humo de los cigarrillos, menos perjudiciales son sus efectos, por lo que, a partir de la década de 1970 las empresas tabaqueras empezaron a utilizar métodos de prueba mecánica estandarizados para reducir estos componentes. En los años 70 y 80, los investigadores que estudiaban otras formas de abuso de drogas, empezaron a aplicar sus métodos de investigación al consumo de cigarrillos, cuando se hizo evidente que la nicotina era el principal ingrediente psicoactivo del humo de los cigarrillos, y era similar en su capacidad adictiva a otras drogas de abuso, como la heroína y la cocaína. Algunos científicos señalaron que, debido a la adicción a la nicotina, una reducción del contenido de esta, junto con una disminución del alquitrán, podría llevar a los fumadores a cambiar su forma de fumar, por ejemplo, fumando un mayor número de cigarrillos para mantener su ingesta de nicotina.¹

El cigarrillo electrónico nace en 1963, cuando Herbert Gilbert realiza una solicitud de patente estadounidense para su producto, un "cigarrillo sin humo y sin tabaco", la cual fue aprobada en agosto de 1965. Tenía el objetivo de proporcionar "un medio y un método seguro e inofensivo para fumar" sustituyendo el tabaco y el papel por aire caliente, húmedo y aromatizado, un elemento calefactor alimentado por pilas,



calentaría los elementos de sabor sin combustión. En años siguientes se presentaron otros productos no combustibles que se promocionaron como alternativa al tabaco con nicotina. Es en el 2003 cuando el farmacéutico chino Hon Lik desarrolla un tipo de cigarrillo eléctrico atomizador, el cual tuvo el apoyo de inversores chinos, por lo que, en 2004 el producto se introdujo en el mercado chino bajo el nombre de la empresa Ruyan, despertando cierto interés entre los fumadores chinos desde el principio como posible dispositivo para dejar de fumar o como cigarrillo alternativo. El cigarrillo electrónico ya formaba parte del mercado estadounidense a mediados de la década de 2000, y en 2010 empezaron a aparecer otras marcas en el mercado nacional.¹

¿Qué son los cigarrillos electrónicos?

Los cigarrillos electrónicos son dispositivos que permiten a los usuarios inhalar un aerosol, que normalmente contiene nicotina, saborizantes y otros aditivos. Estos varían ampliamente en diseño y apariencia, pero generalmente funcionan y tienen componentes similares. Además, se les conocen con varios nombres, como "cigarrillos electrónicos", "cigalikes", "ehookahs", "mods", "vape pens", "vapes", "sistemas de tanques", "bolígrafos de narguile", "narguiles electrónicos", y "sistemas electrónicos de administración de nicotina (ENDS)". En el mercado, se encuentran en muchas formas y tamaños, algunos están diseñados para parecerse a cigarrillos, puros o pipas normales, otros se parecen a bolígrafos, memorias USB y otros objetos cotidianos.²

Figura 1. Diversidad de productos de cigarrillos electrónico.



Fuente: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.¹

Componentes y dispositivos.

La mayoría de los dispositivos están formados por una batería; un elemento calefactor, atomizador, o bobina que ayuda a convertir el e-líquido en pequeñas gotas en el aire (aerosol); el cartucho, o depósito que contiene el e-líquido o sustancia (viene precargado para recargar) y una boquilla a través de la cual el usuario inhala. Algunos tienen botón de encendido, otros tienen integrados sensores que hacen que se encienda cuando el usuario inhala a través de la boquilla. El líquido contiene nicotina, saborizantes y otras sustancias químicas (en ocasiones marihuana y otras drogas además de propilenglicol y/o glicerina como disolvente de la nicotina y los aromas químicos). A este acto de inhalar el aerosol se le denomina "vapear".²

Figura 2. Componentes del cigarrillo eléctrico.



Fuente: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.¹

Los cigarrillos electrónicos de primera generación solían tener una forma y tamaño similar a los de los cigarrillos convencionales, además, en el diseño utilizaban los colores comunes (blanco y marrón) o podían ser negros o de colores vivos. Constan de un cartucho precargado con el líquido, o podían estar vacío y listo para ser llenado por el usuario, aplicando gotas de la sustancia en una mecha (o trozo de algodón o polipropileno) conectada al elemento calefactor y al atomizador.¹ También aquí se encontraban los cigarrillos eléctricos descartables, o "cigalikes", un tipo de cigarrillo electrónico diseñado para ser utilizado una sola vez, por lo que, no son recargables, se desechan cuando se queda sin carga o sin e-líquido, y son los más parecidos estéticamente a los cigarrillos de combustible.² Los dispositivos de segunda generación incluyen productos con forma de bolígrafo, cilíndricos, y con depósitos más grandes para contener mayores cantidades de e-líquido que los modelos anteriores con cartucho.¹ Los dispositivos de tercera (Tanques o Mods) y cuarta generación, son los más diferentes a los tradicionales, son cuadrados o rectangulares y cuentan con atomizadores y baterías personalizables y reconstruibles. Los de tercera generación, (tanque Sub-ohm) están diseñados para crear una gran nube (aerosol) con una entrega más fuerte de nicotina u otras sustancias. Los de cuarta generación suelen utilizar sales de nicotina en lugar de la nicotina de base libre utilizada en la mayoría de los demás productos de cigarrillos electrónicos, o vaping. Las sales de nicotina tienen un pH más bajo, permiten inhalar niveles especialmente altos de nicotina más fácilmente y con menos irritación de la garganta que la nicotina libre.²

Sabores y cigarrillos electrónicos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) prohíbe la venta de cigarrillos combustibles con sabores que no sean mentolados o tabaco, sin embargo, estas políticas no se aplican actualmente de forma oficial a los cigarrillos electrónicos, que ofrecen sabores no tradicionales como frutas y dulces, por lo que se usan comúnmente en la iniciación al uso de cigarrillos electrónicos por parte de los jóvenes y puede generar la progresión hacia patrones de vapeo más frecuentes.¹

Grana y Ling, en 2014 realizaron una búsqueda en la web, con el fin de describir las principales afirmaciones publicitarias realizadas en sitios web minoristas de cigarrillos electrónicos de marca. En referencia a los sabores, dentro de su análisis encontraron que los sabores a tabaco, menta, café y fruta eran los más comunes, seguidos por los de caramelo (por ejemplo, chicle), sabores únicos (por ejemplo, gofre belga) y sabores de bebidas alcohólicas (por ejemplo, daiquiri de fresa),

además, que algunas tiendas minoristas también son fabricantes que crean sabores personalizados, lo que aumenta la variedad de sabores disponibles.³

Por su parte, Leventhal, A, et al (2019) realizaron un estudio de cohorte prospectivo, para evaluar si los adolescentes que usaban cigarrillos electrónicos con sabores no tradicionales, en comparación con aquellos que solo usaban cigarrillos electrónicos con sabores tradicionales (tabaco y mentol o menta) o sin sabor, tenían más probabilidades de continuar vapeando y progresar hacia un vapeo más frecuente 6 meses después. Para ello, (previo consentimiento de los padres) aplicaron cinco encuestas escritas a 3.396 estudiantes de 10 escuelas secundarias de Los Ángeles, California, entre 2013 y 2017, de forma semestral teniendo como resultado que, 6,2 % de los participantes hacían uso exclusivo de sabores tradicionales, mientras que un 93,8% hacían uso de sabores no tradicionales, esto además se asoció positivamente con la probabilidad de continuación del vapeo, así como de dar más caladas por episodio de vapeo.⁴

La variedad de sabores es uno de los principales atractivos de los cigarrillos electrónicos entre los jóvenes, esto promueven la iniciación y una mayor frecuencia de uso, por lo que se puede pensar que realizar restricciones en el sabor de los líquidos electrónicos pueden desalentar a su consumo, pero, también pueden tener consecuencias no deseadas, por ejemplo, al reducir el atractivo y la eficacia de los cigarrillos electrónicos para reducir y dejar de fumar. En base a esto, Dyer, M, et al (2023) realizaron un estudio experimental con una muestra de adultos fumadores del Reino Unido, a los cuales se les asignó al azar el uso de cigarrillos electrónicos sin sabor, o cigarrillos electrónicos con líquido de nicotina con sabor a fruta o dulce (grosella negra, fresa, vainilla, caramelo) durante 1 semana, sin embargo, no se encontró evidencia que sugiera que los e-líquidos con sabor a fruta/dulce y sin sabor que contienen nicotina tengan efectos diferentes sobre las ansias de fumar después de 1 semana de uso.⁵

Prevalencia de uso del vaper entre adolescentes.

El consumo de tabaco sigue siendo la principal causa de muerte prevenible, contribuyendo a 480.000 muertes anuales. El uso de cigarrillos electrónicos (cig-e), ha aumentado rápidamente desde que se introdujeron por primera vez en el 2006 en EE.UU, la mayoría entre fumadores, de ellos un 15,3% informó en el 2016 que los probó.⁶ Su uso se intensificó rápidamente y ahora son el producto de tabaco más utilizado entre jóvenes y adolescentes. El inicio del uso de cig-e está fuertemente asociado con el inicio posterior del uso de productos de la combustión del tabaco entre adolescentes y adultos jóvenes⁷. El uso actual entre niños ha sido



documentado como el más alto, aumentando entre escolares y adolescentes, de 11.7% a 20.8% durante los años 2017-2018. Más de 3 millones de estudiantes de secundaria actualmente lo usan.

En Canadá, las tasas de uso de los cig-e durante la vida alcanzaron el 37% y las tasas de uso actual alcanzaron el 14,6% entre los adolescentes en 2018. En EE. UU., las tasas de uso actuales alcanzaron un máximo del 27,5% entre los estudiantes de secundaria en 2019, antes de disminuir al 19,6% en 2020 (datos recopilados de enero a marzo, antes del inicio de las restricciones por COVID-19 en EE. UU.). El uso de cig-e también ha sido popular entre los adolescentes del Reino Unido, con tasas de uso a lo largo de la vida del 32,7% y una tasa de uso actual del 8,9% en 2018, que, a diferencia de los EE. UU., fueron ligeramente inferiores a la tasa de uso entre los jóvenes del Reino Unido⁸. En un estudio realizado entre 2016 y 2017 entre adolescentes de siete ciudades de Europa occidental, el 35,5% apoyó el uso de cig-e durante toda la vida (que van desde el 23% en Alemania hasta casi el 50% en Italia y Bélgica), y el 6,6% informó el uso actual de cig-e (es decir, mensualmente o más, con frecuencia), en comparación con el 17,2% del uso actual de cig-e⁹. Las tasas de uso actuales de los adolescentes surcoreanos (3% y 1% entre hombres y mujeres jóvenes, respectivamente) también son comparativamente más bajas y se han mantenido estables de 2016 a 2018¹⁰. Se ha identificado que las políticas restrictivas en torno al marketing masivo y la venta a menores son un factor que contribuye a las diferencias en la adopción de cig-e entre los distintos lugares¹¹.

Efectos nocivos para la salud

Los cig-e son dispositivos que suministran aerosoles de nicotina y otros químicos volátiles al pulmón⁶. Se puede decir que existe una menor exposición a algunos químicos con el uso del cigarrillo electrónico, por ejemplo, al no quemar tabaco pueden ser considerados dispositivos con menor riesgo que los cigarrillos tradicionales. En el humo de tabaco hay más de 4.000 compuestos tóxicos y carcinogénicos que están ausentes en el electrónico; este a su vez suministra nicotina, pero está libre de combustión por lo que se le atribuye menor riesgo cuando se compara con el cigarrillo tradicional¹², sin embargo, no exenta de producir complicaciones en el organismo a largo plazo:

Síntomas generales:

Tanto el usuario del cigarrillo electrónico, como quien se expone de forma pasiva experimentan cefalea, tos seca e irritación de boca y garganta¹³. El propilenglicol es un disolvente que está formado por la hidratación del óxido de propileno, el cual es un probable carcinógeno humano y a su vez está asociado a infección en vías respiratorias superiores.

La solución de cig-e también ha sido demostrada ser citotóxica para las células madres embrionarias humanas¹⁴.

Sistema pulmonar:

Con respecto a los componentes tóxicos del cig-e, se ha encontrado irritación de las vías aéreas, hipersecreción de moco, aumento de síntomas respiratorios en pacientes con asma, fibrosis quística y enfermedad obstructiva crónica¹⁵. En general, los pacientes con enfermedades pulmonares preexistentes pueden tener mayor obstrucción aguda de las vías respiratorias, y en los previamente sanos eritema e irritación de la mucosa, en casos más graves se ha encontrado daño bronquial. También se ha reportado aumento en los niveles de mucina MUC5AC los cuales se relacionan con disminución de la función pulmonar en pacientes con EPOC y a su vez son un biomarcador de bronquitis crónica, lo que refleja que son un marcador de daño en pacientes fumadores de cigarrillo electrónico¹⁶.

Vapear no mostró cambios importantes en medidas como peso corporal, monóxido de carbono exhalado y conteo de células sanguíneas. Sin embargo, existe un estudio realizado en Italia llamado ECLAT, que demostró que la concentración de monóxido de carbono, sí se ve disminuida en los usuarios de cig-e, cuando se mide el CO exhalado a dichos usuarios¹⁷. La disminución en la fracción espiratoria de óxido nítrico, el aumento en la impedancia respiratoria y la resistencia de vías respiratorias es similar con el uso de cigarrillo tradicional. Además, Existe riesgo de bronquiolitis obliterante asociada al diacetil de los cig-e y hay disminución de la capacidad pulmonar medida por el FEV1¹⁸.

Sistema cardiovascular:

Con respecto al sistema cardiovascular, estudios encontraron que fumar cig-e produce un ligero aumento de la presión arterial diastólica. No hay cambios en la presión arterial sistólica ni en la frecuencia cardiaca con, pero sí hay un aumento en el índice TEI, llamado también índice de rendimiento miocárdico, el cual es un parámetro que se utiliza para evaluar el rendimiento ventricular global, siendo muy útil para estudiar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos. La nicotina aumenta la rigidez arterial y altera la microcirculación, lo que sugiere que la nicotina de los cigarrillos electrónicos, se convierte en un factor de riesgo cardiovascular¹⁹.

¿Cómo afecta vapear en la conducta de los jóvenes?

Fumar no es seguro a ninguna edad, la prevención en niños y



adolescentes ha sido una prioridad de salud pública. La dependencia del tabaco comienza en la infancia; el 90% de los fumadores actuales de cigarrillos comienzan antes de cumplir 18 años⁷. La nicotina es una droga adictiva que puede tener efectos nocivos duraderos en el desarrollo del cerebro adolescente y se ha relacionado con una variedad de resultados adversos para la salud, especialmente para ellos. Tiene efectos neurotóxicos en el cerebro en desarrollo, ya que, en la adolescencia, la función ejecutiva y procesos neurocognitivos en el cerebro no se han desarrollado o madurado completamente. Los adolescentes tienen más probabilidades de participar en experimentación con sustancias como los cigarrillos, y también son fisiológicamente más vulnerables a la adicción y son más vulnerables en comparación con adultos mayores a las propiedades adictivas de la nicotina, alcohol, y la marihuana, debido a que presentan un cerebro que se encuentra en desarrollo¹⁵. Los jóvenes con enfermedades mentales pueden sentirse atraídos por los cig-e debido a la creencia de que pueden ayudar a modificar sus síntomas psiquiátricos, en un intento de compensar los efectos secundarios de los medicamentos psicotrópicos o debido a factores de riesgo subyacentes comunes para enfermedades mentales y uso de sustancias (ej., déficit de funciones ejecutivas). En una revisión sistemática reciente sobre el vapeo y las comorbilidades de salud mental en los jóvenes, el vapeo se ha asociado consistentemente con depresión, tendencias suicidas, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos de conducta en adolescentes²⁰. La exposición a la nicotina afecta negativamente al desarrollo del cerebro en modelos animales y aumenta el riesgo de un mayor consumo de sustancias y enfermedades mentales más amplias²¹, así como problemas de aprendizaje y memoria. Debido a la falta de estudios longitudinales que examinen la salud mental entre los usuarios de cig-e, aún no está claro hasta qué punto el vapeo afecta la trayectoria a largo plazo de la psicopatología²⁰. Entre los pequeños estudios longitudinales existentes en jóvenes, un estudio sugirió una relación bidireccional entre el uso de cig-e y los síntomas depresivos, mientras que otro encontró que los síntomas del TDAH predijeron el inicio del uso de cig-e pero no el empeoramiento de los síntomas del TDAH²².

BIBLIOGRAFÍA

¹ U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. (2016). *E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA. National Library of Medicine Cataloging-in-Publication Data.

https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/e-cigarettes/pdfs/2016_sgr_entire_report_508.pdf

² National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking, & Health. (2023). Smoking and Tobacco Use; Electronic Cigarettes. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/about-e-cigarettes.html

³ Grana, R. A., & Ling, P. M. (2014). "smoking revolution". *American Journal of Preventive Medicine*, 46(4), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.12.010>

⁴ Leventhal, A. M., Goldenson, N. I., Cho, J., Kirkpatrick, M. G., McConnell, R. S., Stone, M. D., Pang, R. D., Audrain-McGovern, J., & Barrington-Trimis, J. L. (2019). Flavored E-cigarette use and progression of vaping in adolescents. *Pediatrics*, 144(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0789>

⁵ Dyer, M. L., Khouja, J. N., Jackson, A. R., Havill, M. A., Dockrell, M. J., Munafo, M. R., & Attwood, A. S. (2023). Effects of electronic cigarette e-liquid flavouring on cigarette craving. *Tobacco Control*, 32(e1), e3–e9. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2021-056769>

⁶ Kollath-Cattano C, Dorman T, Albano AW Jr, et al. E#cigarettes and the clinical encounter: Physician perspectives on e#cigarette safety, effectiveness, and patient educational needs. [Internet] *J Eval Clin Pract*. 2019. [Acceso 08 de Noviembre de 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jep.13111>.

⁷ Ferkol TW, Farber HJ, La Grutta S, et al. Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies. [Internet] *Eur Respir J* 2018; 51: 1800278. [Acceso 08 de Noviembre de 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00278-2018>.

⁸ Erku DA, Gartner CE, Morphett K, Steadman KJ (2020) Beliefs and self-reported practices of health care professionals regarding electronic nicotine delivery systems: a mixed-methods systematic review and synthesis. *Nicotine Tob Res* 22:619–629.

⁹ Kinnunen JM, Rimpelä AH, Lindfors PL et al (2021) Electronic cigarette use among 14- to 17-year-olds in Europe. *Eur J Public Health* 31:402–408. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa145>



¹⁰ Lee ES, Paek YJ (2020) Prevalence and correlates of the dual use of conventional and electronic cigarettes among Korean adolescents: 2016–2018 Korean youth risk behavior survey. *J Korean Soc Res Nicotine Tob* 11:64–74. <https://doi.org/10.25055/JKSRNT.2020.11.2.64>

¹¹ Hammond D, Reid JL, Burkhalter R, Rynard VL (2020) E-cigarette marketing regulations and youth vaping: cross-sectional surveys, 2017–2019. *Pediatrics* 146:e20194020. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-4020>

¹² Pulido Álvarez A, Pinzón Silva DC, Rodríguez NI, Sandoval Salinas C, Pinzón Flórez CE, Díaz Ortega MH, et al. Opciones en Colombia para la regulación del uso de sistemas electrónicos con o sin dispensación de nicotina: un resumen de evidencias para política (policy brief). [Internet]. 2018 [citado 16 de julio de 2020];1-59. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/3/Policy_brief_version_completa.pdf

¹³ The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Exposures to Flavoring Chemicals [Internet]. 2017 [citado el 16 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/flavorings/exposure.html>

¹⁴ Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect*. 2016;124(6):733-9. doi: 10.1016/j.amepre.2016.10.036

¹⁵ Thirión-Romero I, Pérez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Gutiérrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and «low-risk» tobacco. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr*. 2019;71(1):17-17-27. doi: 10.24875/RIC.18002616

¹⁶ Carter T, Tucker D, Kilic A, Papadimos TJ, Barlow A, Berry E. Life-threatening Vesicular Bronchial Injury Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Rescue in an Electronic Nicotine Delivery System User. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017;1(3):212-7. doi: 10.5811/cpcem.2017.3.33171

¹⁷ Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. Le Foll B, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66317. doi: 10.1371/annotation/e12c22d3-a42b-455d-9100-6c7ee45d58d0

¹⁸ Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tobacco Control*. 2014;23(suppl 2):ii36–40. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051470

¹⁹ Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14(1):78. doi: 10.1186/1471-2261-14-78

²⁰ Becker TD, Arnold MK, Ro V et al (2020) Revisión sistemática del uso de cigarrillos electrónicos (vapeo) y comorbilidad de salud mental entre adolescentes y adultos jóvenes. *Nicotina Tob Res* 23:415–425. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa171>

²¹ Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM (2015) La nicotina y el cerebro adolescente. *J Physiol* 593:3397–3412. <https://doi.org/10.1113/JP270492>

²² Dvorsky MR, Langberg JM (2019) Uso de cigarrillos y cigarrillos electrónicos y percepciones sociales sobre la transición a la universidad: el papel de los síntomas del TDAH. *Comportamiento del adicto a la psicología* 33:318-330. <https://doi.org/10.1037/adb0000450>



REVISIÓN CONTEMPORÁNEA

UNA MIRADA A UNA HERRAMIENTA DESCONOCIDA: LA CAPILAROSCOPIA EN EL ESTUDIO DE LA MICROCIRCULACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL.

A look at an unknown tool: capillaroscopy in the study of microcirculation in patients with Interstitial Lung Disease

María Alejandra Dávila Peña,¹ Yenny Saned Rojas Contreras², Félix Fernández,³ Federico Arteta⁴

^{1,2} Residentes asistenciales cardiovascular. Centro Cardiovascular Regional Centro Occidental ASCARDIO – UCLA

³ Médico Especialista Medicina Interna y Reumatología. Docente en Centro Cardiovascular Regional Centro Occidental ASCARDIO – UCLA

⁴ Médico Especialista en Medicina Interna y Neumonología. Docente Centro Cardiovascular Regional Centro Occidental ASCARDIO – UCLA

INTRODUCCION

El crear las condiciones para propiciar o afianzar nuevos conocimientos o conocimiento ya disponible, pero del que “poco” se estudia o se habla, es una de las características con las que debe contar cualquier centro de investigaciones médicas. En aras de reconocer que a nuestro alcance contamos con herramientas accesibles, de bajo costo, no invasivas y ampliamente utilizadas por diversas especialidades, para el estudio de la microcirculación, se enfatiza en el siguiente del tema.

Así pues, la capilaroscopia del lecho ungueal atrae cada vez más, por las características de la técnica y su fácil reproducibilidad, permite evaluar anomalías microvasculares en ausencia o presencia de enfermedades reumatológicas. Se ha demostrado su utilidad de manera precisa en enfermedades como la esclerosis sistémica (ES), el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la dermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico (LES) y, sobre todo, el fenómeno de Raynaud.

Sin embargo, en esta revisión daremos a conocer diversos estudios en los cuales se ha empleado esta técnica en diversas áreas, tales como: Neumonología, Cardiología, Ginecobstetricia, Endocrinología, Oncología, Pediatría y analizaremos en qué situación se encuentra, como herramienta clínica dada la creciente investigación, en

búsqueda de microangiopatía en enfermedades crónicas. Particularmente en enfermedad pulmonar intersticial difusa.¹

DEFINICION

La capilaroscopia es una técnica de imagen no invasiva que se utiliza para la evaluación in vivo de la microcirculación. Requiere del empleo de microscopía óptica para evaluar la arquitectura de los capilares de la piel. Para ello son especialmente adecuados los pliegues ungueales de los dedos, donde los capilares discurren paralelos a la superficie de la piel y pueden evaluarse en toda su extensión. Esta prueba, ha ido ganando progresivamente un papel central en la práctica clínica diaria de la reumatología gracias a sus características intrínsecas (no invasividad, buena aceptación por los pacientes) y a la creciente evidencia sobre su papel en el diagnóstico y valoración del fenómeno de Raynaud, la esclerosis sistémica. y otros trastornos reumáticos y no reumáticos.⁶

HISTORIA DE LA CAPILAROSCOPIA

“Rete mirabile”, fue el término empleado por Galeno, médico e investigador de la edad antigua, para describir la microvasculatura mucho antes de la creación del microscopio; lo que no constituyó una limitante para lograr tal hazaña y reconocer la importancia de la microcirculación en el cuerpo humano.¹ Antes del uso de la capilaroscopia se utilizaron otros



equipos para la observación de los capilares como los lentes de magnificación, oftalmoscopios y microscopios, sin embargo mucho antes de la invención del microscopio como lo conocemos en la actualidad, grandes investigadores, podían dar a conocer sus descubrimientos con las herramientas que para esa época contaban. Marcello Malpighi anatomista y biólogo italiano, con la intención de descubrir células mediante un microscopio con lentes convexos, fue quien descubrió estructuras en forma de tubos o canales llamadas "capilares", en el año 1661 (en la microcirculación en el mesenterio de la rana). Y es en el año 1663 en el que *Johan Christophorus Kolhaus*, primer médico en emplear un microscopio primitivo en la evaluación de la microcirculación del lecho ungueal. Siendo el pionero en capilaroscopia. A partir de esto, varios investigadores usaron lentes de magnificación para la observación de capilares en distintas partes del cuerpo como conjuntiva y labios. En 1823 Purkinje describió los capilares al observar con un lente de aumento el lecho ungueal².

A mediados del siglo XIX, el físico italiano Giovanni Rasori, fue el primero en describir las alteraciones capilaroscópicas mediante una lupa y describió capilares en forma de nudo intrínsecos en una esclera inflamada. Marshall Hall fisiólogo inglés en 1831 fue el primero en enfatizar la importancia funcional de los capilares y se formaron modelos de circulación.²

En 1874, Hueter realiza una capilaroscopia en el labio inferior, y en 1891, Unna, describe que la vaselina o glicerina aplicada sobre la piel hace más transparente la epidermis a la luz y permite la visualización de los capilares. Por lo que, en años posteriores, Lombard en 1911 utiliza esta técnica aplicando glicerina, y describe la disposición de los capilares en el lecho periungueal, como horquillas de pelo paralelas a la superficie y, por tanto, es el primero en realizar una capilaroscopia periungueal. A continuación, Eugen Weiss en 1916 introduce la fotografía, que permite la captura de imágenes, por lo que estandarizó las técnicas capilaroscópicas y su reproducción.³ Hall y Waller observaron los capilares en las membranas interdigitales de rana, y describieron dos capas de capilares que forman redes y dentro de ellos el flujo de elementos figurados, todo esto entre 1930 y 1940 a partir de la introducción del microscopio. Pero es en el año 1950, cuando empieza el uso del microscopio para la observación de capilares. Nuevamente, en 1965, Brown y O'Leary utilizaron la técnica de Weiss y relacionaron las anomalías capilaroscópicas en pacientes con esclerodermia, y, Maricq en el año 1973, reconoció las ventajas de esta técnica y describió los detalles morfológicos del patrón esclerodérmico conocido actualmente, compuesto por: micro hemorragias,

ramificaciones, zonas avasculares y capilares gigantes. Spencer-Green en 1998 realizó un metaanálisis donde demostró que la capilaroscopia es el mejor predictor de la transición de un fenómeno de Raynaud primario a uno secundario (ya Hutchinson en 1901 había sido el primero en distinguir el fenómeno de Raynaud primario y secundario). Ya al final del siglo XX, específicamente en el año 2000, Cutolo, apoyándose de los hallazgos de Maricq, y de acuerdo con los hallazgos capilaroscópicos, definió 3 fases de la progresión de la esclerodermia en: temprana, activa y tardía. Finalmente, un año después, en el 2001, el American College of Rheumatology (ACR) incluye a la capilaroscopia en los criterios diagnósticos de la esclerodermia, y en el año 2013, lo hace la European League Against Rheumatism (EULAR).⁴

Aunque la capilaroscopia ungueal (NFC) parece tener un futuro brillante en la práctica clínica, la falta de familiaridad con la técnica y cómo interpretar sus resultados son barreras importantes que han hecho de la capilaroscopia ungueal un método infrutilizado en la práctica clínica estándar. Los métodos tradicionales para la evaluación y medición de patrones capilares, densidad y flujo sanguíneo se están quedando atrás y enfrentan algunos desafíos.⁵

EQUIPOS:

La esencia de la capilaroscopia es examinar, de forma no invasiva y segura, la morfología de los capilares papilares dérmicos del pliegue ungueal. Esto se logra mirando a través de la epidermis hasta el lecho ungueal, después de la aplicación de una gota de aceite. La capilaroscopia se puede realizar con un lente de bajo (20x) o alto aumento (200x), proporciona una proyección bidimensional de una red tridimensional de capilares. En combinación con la televisión y el vídeo y/o la tecnología informática, la capilaroscopia genera imágenes de alto contraste de los capilares de la piel en cintas de vídeo, discos de ordenador o fotografías. Los lentes de bajo aumento permiten tener una imagen panorámica de la microcirculación, mientras que el alto aumento nos permite una mejor visualización de los capilares y sus características morfológicas. Los principales instrumentos ópticos de bajo aumento son el estereomicroscopio, el dermatoscopio y el oftalmoscopio⁷

El estereomicroscopio, consigue una vista tridimensional, pero de menor aumento en comparación con el microscopio óptico y a través de la historia se ha empleado como un microscopio de disección⁸.

El dermatoscopio, se emplea principalmente para la evaluación de lesiones cutáneas, permite la visualización



detallada de las estructuras que se localizan tanto en la epidermis como en la unión dermoepidérmica y la dermis superficial. Y se ha hecho estudios en la visualización del lecho ungueal.⁹



Figura 1: Equipo de dermatoscopio

El videocapilaroscopia nos permite, además de tener una imagen panorámica, una visualización activa, así como aumentarla hasta 100x, 200x 600x 1000x. El desarrollo de sistemas computacionales, específicamente la videocapilaroscopia ungueal, permite la visualización de un solo capilar, con el análisis de cada uno, provee además la capacidad del análisis subsecuente del mismo capilar en diferentes momentos temporales, con una alta reproducibilidad. Además, posee la capacidad de almacenamiento digital de las imágenes con excelente calidad y la capacidad de realización de reportes impresos con las imágenes. Otra ventaja del videocapilaroscopia es que cuenta con una sonda óptica, la cual se pone en contacto directo con el pliegue de la uña. la videocapilaroscopia podemos observar los cambios funcionales y morfológicos, así como la dinámica hemorreológica¹

La capilaroscopia permite visualizar solamente la estructura capilar, La cantidad de aumentos óptima debe ser mayor de 30x y menor de 100x.¹⁰



Figura 2: Técnica, posición adecuada del equipo.

FUNDAMENTO DE LA PRUEBA:

Es de vital importancia comprender por qué la capilaroscopia resulta útil como una herramienta accesible, no invasiva, en la evaluación de la microcirculación cutánea para detectar anomalías o alteraciones morfológicas secundarias a enfermedades de base. Los capilares tienen una disposición perpendicular a la superficie cutánea, formados por una rama fina arterial aferente más fina, y una rama eferente más gruesa con un radio de 1:1, 2-1,52. La prueba se basa en la evaluación del aparato microvascular en los dedos, arteriolas, capilares, vénulas. En que los capilares aportan nutrientes, oxígeno y se lleva a cabo un sistema de termorregulación por el músculo liso de arteriolas y anastomosis arteriovenosas controlados por el SNS.¹¹

La vasculatura de la microcirculación consiste en los vasos más pequeños de todo el cuerpo: arteriolas, capilares y vénulas. Los capilares están formados por una rama arterial, un asa capilar y una rama venosa. La rama arterial es más estrecha que la venosa. Este patrón se encuentra en todos los órganos del cuerpo humano, excepto en el hígado, el bazo y la médula ósea. Las alteraciones de la microcirculación cutánea, es comparable con las alteraciones en la microcirculación interna, por ejemplo, el riñón. La ventaja es que los capilares de la piel están más accesibles a su estudio.¹²

La capilaroscopia se realiza en el pliegue ungueal, porque en esa zona los capilares dérmicos presentan una



horizontalización, paralelos a la superficie cutánea, de modo que se puede visualizar a través de la piel por transparencia, en toda su longitud y recorrido. Esta es la localización donde se realiza la evaluación, se observan los capilares de manera continua en forma de U invertida u horquilla. Dispuestos en las concavidades de las papilas dérmicas. El estudio más profundo, se requiere lentes de mayor aumento. Hasta 200X¹

TECNICA

Tendremos al paciente en la consulta, debe encontrarse en un ambiente relajado y permanecer sentado a una temperatura de 20-22°C durante los 15 minutos. Los pacientes deben abstenerse de fumar durante las 24 horas previas a la visualización de los capilares y no deben realizarse procedimientos cosméticos (manicura, aplicación de gel o acrílico) durante las 3 semanas previas. Los pliegues ungueales deben encontrarse limpios, sin perionixis ni esmalte. Le pedimos que coloque las manos en una superficie horizontal, a la altura del corazón. Aplicamos en el pliegue ungueal, una gota de aceite de inmersión para ampliar la transparencia, y evaluamos todos los dedos excepto los pulgares debido a que en estos últimos la cutícula es engrosada, hiperqueratósica. Se estudian los dedos del 2do al 5to dedo. En primer lugar, se realiza un barrido panorámico a 50X desde lej0os a poco aumento, para examinar la arquitectura y posteriormente a mayor aumento 200x-300x para observar las características morfológicas.¹⁻¹³

PARAMETROS A EVALUAR EN LA CAPILAROSCOPIA

El análisis de imágenes capilaroscópicas incluye la evaluación de los siguientes parámetros y hallazgos capilaroscópicos: distribución capilar, forma, área pericapilar, presencia o no de edema pericapilar, plexo venoso subcapilar, número de capilares por milímetro, diámetro mayor del capilar evaluado, presencia de capilares en peine, capilares tortuosos, capilares cruzados, capilares dilatados mayores a 30 micras, megacapilares mayores a 50micras, microhemorragias, zonas avasculares, neovascularización, trombosis y desorganización capilar⁷.

Esta técnica ha sido ampliamente utilizada dentro de los criterios diagnósticos de esclerodermia, por lo que se ha dilucidado dos patrones: de non-scleroderma y scleroderma. Y de acuerdo al consenso se especifica características morfológicas del estudio, cualitativas y cuantitativas.

Hallazgos como: **densidad capilar**, es el número de bucles por mm, cuyo valor en rango de normalidad 7-12 capilares /mm. Una densidad inferior a la normal indica una pérdida de capilares. "Áreas avasculares". Además, **dimensión capilar** el cual se mide en el vértice del bucle capilar. Un diámetro apical

de $\pm 20 \mu\text{m}$ se considera normal. Los capilares dilatados están representados por un calibre de $> 20 \mu\text{m}$ y $< 50 \mu\text{m}$ y se consideran "anomalías de dimensión no específicas", por lo que se debe medir el número de capilares dilatados. Los capilares gigantes se describen como capilares de forma normal, agrandados homogéneamente con un diámetro apical de $\geq 50 \mu\text{m}$, sin embargo, Cutolo señala en su estudio, que más de $47 \mu\text{m}$, ya es gigante, con un 97% de especificidad para esclerosis sistémica.³⁶ por su parte **morfología capilar**, se ha difundido literatura con diferentes definiciones "ramificaciones, neoangiogénesis, serpenteantes". Para evitar el uso de terminología confusa, el Grupo de Estudio EULAR plantea que los capilares con una forma estereotipada de "horquilla", con una forma que se cruza (una o dos veces) o una forma tortuosa (las ramas aferente y eferente se doblan [ondulan] pero no se cruzan) se definen como "normales", con la punta del capilar sea convexa y todas las demás formas se definen como "anormales". Otra característica a describir: **microhemorragias** que aparecen como depósitos de hemosiderina de color rojo o marrón y representan una extravasación de glóbulos rojos de una pared capilar rota. Estos pueden ocurrir en sujetos sanos, así como en cualquier enfermedad del tejido conectivo (ETC) y siempre se clasifican como "anomalías no específicas".¹⁻⁶

Fuente : Grupo de Estudio [EULAR](#) [sobre Microcirculación](#) en [Enfermedades Reumáticas](#)

Parámetro a evaluar en la capilaroscopia	VALOR DE REFERENCIA.
DENSIDAD CAPILAR	En adultos oscila entre 7 y 12, con una media de siete capilares por milímetro lineal.
DIMENSION CAPILAR	Normal : Un diámetro apical de $\pm 20 \mu\text{m}$ se considera normal. Dilatado entre $20 \mu\text{m}$ - $50 \mu\text{m}$. Gigantes : $> 50 \mu\text{m}$.
MORFOLOGIA CAPILAR	Normal o variaciones : Forma de horquilla (forma de U invertida), tortuosos que no se cruzan, tortuosos que se cruzan una o dos veces. Anormal : Capilar que se cruza 3 veces, punta de capilar no convexo, ramificaciones capilares y capilares serpenteantes.
MICROHEMORRAGIAS	Las microhemorragias aparecen como depósitos de hemosiderina de color rojo o marrón y representan una extravasación de glóbulos rojos de una pared capilar rota. Se consideran anomalías no específicas.
CARACTERÍSTICAS ACCESORIAS	Relacion diámetro rama venosa:arterial = 1,5: 1 2: 1 Longitud del capilar : ± 300 micras. Neoangiogenesis : ramificaciones capilares/capilares tupidos

CAPILAROSCOPIA EN MUCOSAS

Capilaroscopia mucosa oral: La capilaroscopia de la mucosa oral es un método fácil de usar, repetible, no invasivo y bien tolerado que evalúa la microvasculatura de la mucosa y contribuye al diagnóstico diferencial y pronóstico de diversos



trastornos autoinmunes. La visualización y evaluación del lecho microvascular es más sencilla de realizar a nivel de la mucosa oral que en las superficies cutáneas, debido a la ausencia de estrato córneo en algunas partes de la mucosa oral. El examen capilaroscópico de la mucosa labial se puede realizar con un dermatoscopio portátil 10 veces utilizando luz polarizada. Se ha empleado en patologías autoinmunitarias y en diabetes mellitus.¹⁴⁻¹⁵

. - Capilaroscopia conjuntival: Esta técnica se realiza para visualizar y analizar directamente las arteriolas y vénulas de la retina con una cámara de fondo de ojo. Se obtiene imágenes estáticas, en isocoria y midriasis, donde se pueden medir los diámetros arteriolar y vénula medio, bajo la influencia de una estimulación luminosa parpadeante. La evaluación dinámica de los vasos retinianos sólo puede realizarse en midriasis, y se puede evaluar el acoplamiento neurovascular.¹⁶

. - Capilaroscopia cutánea: Esta se realiza mediante microscopia de la piel del dorso de la falange de la mano, con preferencia del tercer dedo de la mano izquierda. Se toman imágenes microscópicas con un aumento de 50 a 200X en cuatro campos, utilizando una mancha de tinta como punto central de referencia para evitar superposiciones de imágenes y lecturas erróneas. También se toman registros continuos para visualizar los capilares perfundidos de forma intermitente; en casos de capilares no perfundidos y no visibles, se puede utilizar un mini esfigmomanómetro que se coloca en la base de la falange e inflarse a 60 mmHg durante 2 minutos, con el fin de "maximizar" el número de capilares visibles.¹⁶

Esta técnica ha sido parte importante de estudio de enfermedades principalmente reumatológicas. Sin embargo, se ha logrado evaluar su utilidad en diferentes campos de la medicina, por lo que es importante mencionar los principales estudios e investigaciones que demuestran su **aplicabilidad clínica**:

En oncología: Cardone, M. et al (2021) realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la videocapilaroscopia en pacientes sometidos a quimioterapia, para comprender si podría representar en el futuro una herramienta de pronóstico para predecir el riesgo de eventos cardio-cerebro-vasculares, ya que los supervivientes del cáncer están aumentando, pero esa supervivencia va acompañada de posibles efectos secundarios del tratamiento. La cardiotoxicidad ha sido bien estudiada y su manejo y tratamiento están establecidos, pero, la toxicidad vascular aún es poco conocida, puesto que no necesariamente se asocia con manifestaciones clínicas, y actualmente no se dispone de un consenso para su prevención, manejo y tratamiento. Como se trató de un estudio abierto y no controlado, en su inicio se inscribieron pacientes afectados por tumores sólidos, los cuales fueron sometidos a una evaluación

clínica y un examen videocapilaroscópico. Posteriormente aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 25 pacientes de sexo femenino que padecían carcinoma de mama, con edad media de 55,48 años. Ninguna de ellas se había realizado previamente capilaroscopia, y no contaban con antecedentes de enfermedades reumatológicas, del tejido conectivo o acrosíndromes vasculares. Fueron tratadas con 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, epirrubicina, docetaxel, taxol, paclitaxel, carboplatino, pertuzumab, doxorubicina, capecitabina, trastuzumab, con un intervalo promedio de tiempo entre el inicio de la quimioterapia y la capilaroscopia de 41 meses. Entre los parámetros capilaroscópicos obtenidos a partir de las imágenes se tienen que la arquitectura del peine capilar (**heterogeneidad de forma, alineación y distribución de las asas**) se vio alterada en la totalidad de los pacientes. De forma importante se encontraron ectasias capilares prácticamente en todos los pacientes, y hemorragias capilares presentes en el 36% de los pacientes. Estas características generalmente se encuentran en los trastornos esclerodermiformes y otras enfermedades reumatológicas, pero, en ausencia de enfermedad del tejido conectivo, es razonable asociar su origen a la agresión inducida por agentes quimioterapéuticos, por lo que se puede concluir que la videocapilaroscopia podría ser una herramienta importante para identificar a los supervivientes de cáncer que sufren una lesión vascular antes de que desarrollen síntomas clínicos, con el objetivo de establecer un tratamiento adecuado y/o una vigilancia cardiovascular estricta.¹⁷

En inmunología: Bertolazzi, Ch. et al (2019) Realizaron una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos electrónicos PubMed y EMBASE, sobre capilaroscopia ungueal en vasculitis no infecciosas, con el objetivo de proporcionar una visión general de los principales cambios descritos, discutir la evidencia actual que respalda su impacto clínico y sus aplicaciones en la práctica diaria y proporcionar campos de investigación futuros. Se realizó una revisión sistemática de la literatura relevante sobre estudios en humanos, publicada en los últimos 40 años (enero 1978 a marzo 2018) y posteriormente aplicando los criterios de inclusión y exclusión se incluyó un total de 13 artículos. La mayoría de las anomalías que se obtuvieron por capilaroscopia ungueal de las **vasculitis estudiadas**, se pueden clasificar como alteraciones menores o inespecíficas como aumento de la tortuosidad, microhemorragias, capilares agrandados, tupidos y extraños, además del desorden arquitectónico que se tuvo como hallazgo frecuente. Por otro lado, algunas vasculitis como vasculitis por IgA, enfermedad de Behçet, Granulomatosis con poliangeítis, tromboangitis obliterante y Vasculitis crioglobulinémica mostraron cambios capilaroscópicos



importantes o específicos (típicos del patrón de esclerodermia), como capilares gigantes, áreas avasculares o pérdida de capilares, aunque estas características estaban presentes. sólo en unos pocos grupos de pacientes. Los resultados de los estudios analizados sugieren considerar la capilaroscopia ungueal como una herramienta útil, segura y no invasiva capaz de ayudar al médico en la evaluación del paciente con vasculitis.¹⁸

En apnea obstructiva del sueño: Arslan, N. y Pancar, G. (2021) llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue examinar los cambios microvasculares en el lecho ungueal de pacientes con apnea obstructiva del sueño mediante capilaroscopia que se sometieron a polisomnografía después de la aplicación de los cuestionarios ESS (escala de somnolencia de Epworth) y SBQ (Cuestionario Stop Bang), además de evaluar la relación entre los cambios patológicos observados por capilaroscopia con los resultados de la encuesta y las características demográficas de los pacientes. En el Síndrome de apnea obstructiva del sueño, tanto la disfunción endotelial, como la rigidez arterial, el aumento de los mediadores inflamatorios y el estrés oxidativo que se producen después de la hipoxemia, causan patologías vasculares en todos los diámetros de los vasos, por ende, la capilaroscopia del lecho ungueal es un método simple, no invasivo y útil para examinar la microcirculación y evaluar las anomalías capilares. Se incluyeron 59 pacientes con apnea obstructiva del sueño, a los que se les aplicó una única polisomnografía asistida tras los cuestionarios ESS y SBQ, y un grupo control de 60 pacientes sanos sin antecedentes de enfermedades dermatológicas o sistémicas, ni hábito tabáquico. En todas las imágenes obtenidas por capilaroscopia se evaluó la densidad capilar, el agrandamiento del asa capilar, la tortuosidad capilar, los vasos ramificados, las microhemorragias, las áreas avasculares e irregularidades del lecho ungueal distal. Dentro de los hallazgos se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de hipertensión y la gravedad de la tortuosidad capilar, el área avascular y la cianosis periungueal; también entre el hábito de fumar y la intensidad de la dilatación capilar, y capilares gigantes agrandados. Todos los hallazgos de la capilaroscopia en el grupo de pacientes fueron significativamente diferentes al grupo control, se determinó que a medida que aumenta el Índice apnea-hipopnea, el nivel medio de saturación disminuye y los cambios en el lecho capilar se vieron afectados por el nivel de desaturación, el tabaquismo y la presencia de HTA más que por la gravedad de la apnea del sueño. Se ha demostrado que el daño endotelial está particularmente relacionado con la gravedad de la hipoxia.¹⁹

En cardiología, Lim, M. W. S., Setjiadi, D., et al. realizaron una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane Library, de artículos publicados desde 1997, hasta el 14 de

enero de 2022, con el objetivo de revisar la literatura sobre el uso de videocapilaroscopia ungueal en pacientes con enfermedad cardiovascular, con la hipótesis, de que, en ellos, son comunes los cambios funcionales y estructurales en los capilares. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, evaluaron un total de 22 artículos, que incluían un total de 562 pacientes de ambos sexos, con enfermedad cardiovascular y edad media de 68,4 años. En relación a la hipertensión pulmonar (idiopática, asociada a cardiopatías congénitas y asociada a enfermedades del tejido conectivo) los cambios observados en el pliegue ungueal fueron reducción de la densidad capilar y aumento de las dimensiones capilares (ancho y diámetro apical) con mayores áreas avasculares. En los pacientes con hipertensión arterial sistémica se observó una reducción de la velocidad de los glóbulos rojos, además se evidenció que habían reducido la densidad capilar máxima y profundizada, lo que sugiere una pérdida funcional y estructural de la densidad capilar. Para otras enfermedades cardiovasculares (Insuficiencia cardíaca) se observó la morfología anormal con mayor frecuencia entre pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo conservada. En este mismo contexto, Yüksel, S., et al (2021) realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar las anomalías capilaroscópicas del pliegue ungueal en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y conservada y compararlas con el grupo de control, en el cual también demostraron que las anomalías microvasculares manifestadas (agrandamiento y/o hemorragias) mediante el examen videodermatoscópico de los capilares ungueales son considerablemente más comunes en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (66% de sus pacientes), en comparación con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (24%) y grupos de control²⁰

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por estados de hiperglucemia crónica, lo cual es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de disfunción endotelial, y posteriormente el desarrollo de las complicaciones microvasculares específicas tan propias de esta patología (retinopatía, nefropatía). Para estudiar el compromiso vascular de esta entidad se utilizan métodos convencionales (flujometría Doppler, oftalmoscopia directa e indirecta), sin embargo, no es frecuente el uso de la capilaroscopia para la evaluación de la microarquitectura capilar. En ese sentido, Maldonado, G., et al (2017) realizaron un estudio observacional y descriptivo, con el objetivo de identificar alteraciones vasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo II y determinar la relación entre los hallazgos capilaroscópicos y las complicaciones diabéticas. Para ello, participaron 65 pacientes diabéticos, con edad media de 57 años, predominantemente mujeres de raza hispana, con comorbilidades como



hipertensión arterial e hipotiroidismo y sin antecedentes de otras enfermedades preexistentes que afectan la arquitectura vascular (del tejido conectivo), además de un grupo control de pacientes sanos, a los cuales, se les realizó un examen capilaroscópico inicial, donde los principales hallazgos fueron capilares tortuosos, capilares entrecruzados, áreas avasculares, ectasias, capilares gigantes. Esto permitió describir un patrón específico, que se encontró principalmente en aquellos pacientes tuvieron un con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad (12,8 años en promedio) lo que demuestra que las alteraciones capilaroscópicas representan un daño endotelial progresivo (L) Por su parte, Suchkova, O., et al (2017) realizaron un estudio con el objetivo de revelar las características de los parámetros micro circulatorios en la diabetes mellitus tipo 2 compensada y descompensada. Para ello, tomaron dos grupos de pacientes: el primero, conformado por 52 pacientes de ambos sexos, edad media de 52 años, con diagnóstico de DM2 compensada (hemoglobina glucosilada promedio de 6,3%), el segundo grupo conformado por 68 pacientes de ambos sexos, edad media de 52 años, con DM2 descompensada (hemoglobina glucosilada promedio de 9,4%) (ambos grupos con hipertensión arterial como comorbilidad), además de un grupo control de 76 pacientes sanos en el mismo rango de edad, sin signos de enfermedad cardiovascular. En todos se realizó capilaroscopia del lecho ungueal. Se concluyó que, en la DM2 descompensada se encuentran cambios estructurales y funcionales del lecho capilar como estrechamiento del diámetro del segmento capilar arterial, aumento en la tasa de remodelación y agrandamiento de la zona perivascular (síndrome de edema, que se confirmó en los laboratorios, por un nivel de sodio elevado)²¹

En ginecología: El embarazo Dentro de otras entidades donde puede encontrarse afectación de la microcirculación, se encuentra el embarazo. Durante este, el sistema circulatorio sufre una profunda adaptación para satisfacer las necesidades de suministro de sangre para la madre y el feto. A nivel macrocirculatorio, (corazón, arterias y venas) hay aumento del gasto cardíaco, de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico, así como descenso de la resistencia vascular periférica, de la presión arterial, mayor distensibilidad venosa, y cambios morfológicos en el corazón. Todo ello, conduce a cambios en la perfusión de los órganos, y por lo tanto se asume que también haya cambios de la microcirculación (arteriolas, capilares y vénulas) ya que es el compartimento más grande de la circulación total. Lo antes mencionado fue expuesto por Thevissen, K., & Gyselaers, W. (2017) quienes hicieron una revisión teórica con el objetivo de resumir las técnicas disponibles en la evaluación de la microcirculación durante el embarazo. En vista de que no hay suficiente evidencia, sugieren utilizar la capilaroscopia con un enfoque diferente al de la práctica reumatológica, no para excluir ni diagnosticar

una enfermedad subyacente del tejido conectivo, sino más bien obtener una impresión de los cambios microcirculatorios que evolucionan durante el embarazo y que posiblemente contribuyen al desarrollo o la presentación clínica de los trastornos hipertensivos.²²

La capilaroscopia ha tenido gran aplicación en **reumatología**. Son claras las condiciones técnicas. Cuando se revisa la literatura las indicaciones están bien dilucidadas: El fenómeno de Raynaud, diagnóstico de esclerosis sistémica, evaluación de la enfermedad de tejido conectivo y seguimiento de hallazgos inespecíficos.

En el fenómeno de Raynaud (FR) es una condición vasoespástica común que afecta a ~5% de la población general. La mayoría de las personas tienen FR primaria; sin embargo, el síndrome de Raynaud también puede ocurrir como consecuencia de una amplia gama de condiciones médicas subyacentes y tratamientos farmacológicos. La FR es una característica cardinal en pacientes con esclerosis sistémica y, a menudo, es el síntoma más temprano de la enfermedad. A diferencia de la FR primaria, los pacientes con FR secundaria pueden desarrollar isquemia digital persistente, incluidas úlceras y gangrena. Koenig M et al. En su estudio, cuyo objetivo era identificar en pacientes con fenómeno de Raynaud (PR) marcadores independientes que predicen la progresión a esclerosis sistémica (ES) definitiva y determinar en pacientes con progresión a ES el tipo y secuencia de daño microvascular y su relación con los autoanticuerpos específicos de ES. Concluye que los pacientes con fenómeno de Raynaud que evolucionan a esclerosis sistémica definitiva, el daño microvascular es dinámico y secuencial, la aparición de megacapilares ocurre entre los 6 meses y el año, después del inicio del fenómeno de Raynaud. Mientras que los autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémica se asocian con el curso y el tipo de anomalías capilares. Se identificó una secuencia característica de daño microvascular, comenzando con capilares agrandados, seguidos por pérdida capilar y luego telangiectasias capilares. La esclerosis sistémica definitiva se diagnosticó en estrecha relación temporal con la pérdida capilar. Los capilares agrandados, la pérdida de capilares y los autoanticuerpos específicos de la esclerosis sistémica predijeron de forma independiente la SSc definitiva. Así pues la SSc definitiva se diagnosticó en estrecha relación temporal con la pérdida capilar. Los capilares agrandados, la pérdida de capilares y los autoanticuerpos específicos de la SSc predijeron de forma independiente la SSc definitiva. La capilaroscopia, permite determinar si el fenómeno de Raynaud es primario o secundario. En el primario la capilaroscopia es normal y la progresión a esclerosis sistémica es menor del 5%.²³

Facio-Lince García, Andrea et al. En su estudio de características de la videocapilaroscopia del lecho ungueal y de los



anticuerpos antinucleares en una cohorte de pacientes con enfermedad autoinmune sistémica con fenómeno de Raynaud. Se evaluaron 58 pacientes y logro demostrar que entre el 15%- 20 % de los pacientes que se evalúan por primera vez, pueden tener de base una enfermedad de tejido conectivo, sin otras características diferentes al fenómeno de Raynaud.²⁴

En **esclerosis sistémica**, las anomalías capilaroscópicas pasa a formar parte de los criterios diagnósticos, según el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea Contra el Reumatismo en esclerosis sistémica. Otorga un puntaje de dos puntos, al resto de criterios diagnóstico. Y puede establecer la diferencia entre una enfermedad indiferenciada de tejido conectivo y esclerosis sistémica. En el estudio que permitió la validación de la capilaroscopia, se obtuvo que en el 54% de los pacientes evaluados presentaron anomalías capilaroscópicas. Estos hallazgos deben considerarse como un posible factor de riesgo predictivo para desarrollar esclerosis sistémica y también pueden ser de relevancia en la detección de aquellos casos con un desarrollo más rápido. En el que megacapilares, áreas avasculares y hemorragias fueron las anomalías más frecuentes.²⁵ En otro estudio, de una cohorte francesa e italiana, en el que se evaluaron las características basales, en la esclerosis sistémica temprana, se identifica megacapilares en casi la mitad de los pacientes. Durante el seguimiento se encontró de manera concomitante desorganización capilar. Por tanto, la capilaroscopia del lecho ungueal parece tener un papel diagnóstico y pronóstico en los casos VEDOSS (diagnóstico muy temprano de esclerosis sistémica).²⁶ El estudio VEDOSS, señala que las personas con fenómeno de Raynaud, dedos en salchicha y anticuerpos antinucleares, se consideran "bandera roja". Y se les debe realizar videocapilaroscopia. Se catalogan como enfermedad temprana de esclerosis sistémica y se les debe realizar otros estudios de extensión para evaluar función visceral.²⁹

En la evaluación de enfermedades de tejido conectivo, se realizó en una cohorte española, alrededor de 10 años. En el que se evaluaron 90 pacientes, durante 11 años. En la mayoría se estableció el diagnóstico de enfermedad indiferenciada de tejido conectivo. Un porcentaje más bajo se definió la enfermedad. Y los predictores capilaroscópicos alterados se presentaron en el contexto de identificación de la enfermedad y se pudo objetivar progresión de hallazgos capilaroscópicos a un patrón compatible con esclerodermia. Es decir, lo que determino una enfermedad específica de tejido conectivo, fueron los hallazgos capilaroscópicos anormales.²⁷

En el seguimiento de hallazgos inespecíficos, se evaluó un modelo en que el paciente tiene fenómeno de Raynaud y a 5 años, se genera una enfermedad del espectro de esclerosis sistémica. Los predictores capilaroscópicos fueron los

megacapilares y las hemorragias.²⁸

Lo primero que se produce en la esclerosis sistémica es el compromiso vascular inclusive en fase asintomática³⁰. Por su parte, el patrón tardío de esclerosis sistémica, se asocia con la aparición de úlceras digitales. Ivan Castellví, et al. En un estudio observacional retrospectivo en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica y esclerosis sistémica temprana, a quienes se les realizó videocapilaroscopia y los hallazgos patológicos fueron capilares gigantes, angiogénesis y pérdida de densidad. Estos hallazgos se compararon con los valores de función pulmonar: porcentaje del valor esperado de la capacidad vital forzada (FVC), DLCO y relación FVC/DLCO. Y obtuvieron que la pérdida de la densidad capilar se asocia con empeoramiento de las pruebas de función pulmonar (presentan peores valores de FVC y DLCO)³¹

Con respecto al seguimiento de intervención terapéutica, un estudio realizado por Maurizio Cutolo et al. en que se evaluó la asociación entre tratamiento y hallazgos capilaroscópicos, con el fin de evaluar los efectos a largo plazo del antagonismo de la endotelina-1 (ET-1) sobre la perfusión de sangre periférica (PBP) en pacientes con esclerosis sistémica (ES). Demostró en su pequeño estudio observacional, que aumentaba el número de capilares en pacientes en tratamiento con antagonista de receptores de endotelina.³²

Con respecto al componente vascular sistémico, un número reducido de la densidad capilar con hipertensión arterial pulmonar, predice compromiso orgánico. Y mientras más alterada sea la videocapilaroscopia, predice el desarrollo prematuro de muerte en pacientes con esclerosis sistémica.³³

Los parámetros más estudiados en esclerosis sistémica son:

- La pérdida de densidad capilar
- Dilataciones
- Capilares gigantes
- Microhemorragias

Se planteó un algoritmo para evaluar patrón capilaroscópico de esclerosis sistémica y de no esclerosis sistémica³⁴⁻³⁵

Primera categoría "no esclerodermia": El paciente tiene más de 7 capilares. No hay capilares gigantes. No hay un patrón de esclerosis sistémica.

Segunda categoría "patrón de esclerodermia": El paciente tiene una densidad capilar reducida menor o igual a 3 capilares/mm. O presenta capilares gigantes. Estamos en presencia de un patrón de esclerosis sistémica. Si no se cumple estas últimas característica, entonces el paciente se mantiene en primera categoría.³⁶⁻³⁷

Es importante señalar la clasificación oficial:



- Patrón normal
- Patrón inespecífico
- Patrón esclerodermia: temprano, activo y tardío.

Cabe señalar, que la mayor parte de enfermedades de tejido conectivo o enfermedades autoinmunes, están fuertemente asociada a enfermedad pulmonar intersticial de progresión rápida. La detección precoz de enfermedad pulmonar intersticial, en estos pacientes es imperiosa. Es así, como parte de nuestra revisión, es reconocer la fisiopatología de la Enfermedad pulmonar intersticial y la utilidad de la videocapilaroscopia en estos pacientes, en la detección precoz de enfermedades de base.³⁷⁻³⁸

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

La enfermedad pulmonar intersticial, representan un grupo heterogéneo de entidades clínicas que tienen en común un componente inflamatorio localizado en el intersticio pulmonar predominantemente, sin embargo, puede comprometer otras zonas anatómicas del pulmón. Una vez se instaura el patrón de fibrosis, deteriora la calidad de vida, progresa insuficiencia respiratoria y muerte.³⁹

Se han descrito más de 200 entidades clínicas, que pueden diferenciarse en la forma de presentación en la tasa de progresión de la enfermedad, patrones imagenológicos y desenlaces clínicos. En los últimos años, ha crecido gran interés de esta entidad. En la enfermedad presentamos

FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL Y AUTOINMUNIDAD

En la enfermedad pulmonar intersticial, contamos con dos componentes: ambiental y genético. Todos los fenómenos se relacionan con envejecimiento prematuro, en el que vamos a tener alteraciones en mecanismo de reparación celular ante cualquier daño. Usualmente los mecanismos de reparación no generan efectos adversos, mientras que en alteraciones de inmunidad se liberan mediadores inflamatorios, metaloproteinasas, cascadas de señalización alterada, liberación de factores de crecimiento. Lo que resulta en migración y proliferación de fibroblastos. Se acumula matriz extracelular. Alterando el intercambio gaseoso, llevando a fibrosis⁴⁰

Ante la sospecha de enfermedad pulmonar intersticial, a grandes rasgos se debe evaluar tres elementos. Descartar autoinmunidad, evaluar exposiciones, fármacos.⁴¹

Existen diversas etiologías: por un lado, se presentan las **EPI de**

causa conocida como: las secundarias a drogas, neumoconiosis y a enfermedades reumatológicas. Por otro lado, las **EPI idiopáticas**, granulomatosas y las infrecuentes. Ante una patología intersticial, como ocurre en la fibrosis pulmonar. El bronquio esta dilatado. Es traccionado porque hay un exceso de fibras en su mayor parte colágenas, que lo traccionan. Y por la misma tracción se produce la bronquiectasia. El paciente cursa con una disminución del volumen corriente, se torna taquipneico, disneico, al auscultarlo el murmullo vesicular esta disminuido, y las pruebas funcionales son orientadoras al diagnóstico. Ante este mundo de enfermedades intersticiales pulmonares tan amplio, es importante intentar descubrir la etiología de esa presentación clínica, aunque una gran parte la clasificación hacen mención palabras como "idiopática", "inespecífica", es de vital relevancia lograr concatenar con un equipo multidisciplinario cual es el escenario total del paciente que tenemos en frente y definir el origen de su enfermedad.⁴²

PATRONES TOMOGRAFICOS ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

En enfermedad intersticial, la imagen radiológica nos permite un acercamiento inicial para visualización del parénquima pulmonar, pero no permite definir con más exactitud el diagnóstico, por ello es necesario el uso de la tomografía axial computarizada de alta resolución. La TCAR permite una evaluación de corte secuencial o helicoidal. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) puede reducir sustancialmente el diagnóstico diferencial para la mayoría de los casos con sospecha clínica de enfermedad pulmonar intersticial (EPI). A veces, la TCAR también puede proporcionar un diagnóstico seguro sin necesidad de una biopsia quirúrgica. Además, la TCAR puede cuantificar el alcance de las anomalías pulmonares y utilizarse para crear índices compuestos que estimen mejor la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. En tomografía las lesiones pulmonares, se dividen en patrón nodular, reticular, aumento o disminución de densidad. Que permite definir al paciente. El más frecuente es el patrón reticular, en el que se presenta engrosamiento del intersticio intralobulillar, engrosamiento de los septos interlobulillares y presencia de áreas de panalización (característico de la neumonía intersticial usual. Estos patrones permiten definir el diagnóstico de fibrosis pulmonar.⁴³

El patrón reticular, el engrosamiento septal interlobulillar puede ser irregular, liso y nodular. El patrón irregular, va asociado a la forma de panal de abeja, que identifica que hay una fibrosis definida y es el patrón característico de neumonía intersticial usual. Por su parte, el engrosamiento liso, que puede asociarse a un incremento de la densidad dando lugar a un patrón de pavimentación y en el caso de nodulaciones, se debe descartar tumores, granulomas (como en la sarcoidosis,



depósitos de células linfoides)⁴³

En el censo del 2018 de FPI, da a conocer que el paciente añoso, exfumador, puede presentar patrón típico de neumonía intersticial usual. No se requiere corroborar histológicamente. Se debe definir causa, para poder instaurar tratamiento. Dentro del patrón de neumonía intersticial usual, podemos tener el patrón probable, el patrón temprano y diagnósticos alternativos. En la TAC, vamos a identificar las estructuras muy similares a un corte grueso de anatomía patológica. Dilataciones bronquiales, el engrosamiento de pared bronquial y la pleura permite definir que la lesión se extiende desde la periferia a la región central.

Engrosamiento septal interlobulillar irregular

Panal de abeja: espacios aéreos quísticos, agrupados. De diferentes diámetros, van de 3-10 mm. Su localización es subpleural o periférico. Las paredes bien definidas. Están alineados uno junto al otro.⁴⁴

Cuando las lesiones son de predominio posterior - basal, es característico de la neumonía intersticial usual asociada a fibrosis pulmonar. Llamada imagen de propela. Cuando las lesiones presentan otra distribución, se debe pensar en otras patologías intersticiales. Por ejemplo, las fibrosis post radiación o fibrosis secundarias colagenopatías. En la neumonía intersticial usual, histológicamente se describe lesiones quísticas que no siguen un patrón de inflamación. En ocasiones el diagnóstico diferencial del patrón de neumonías intersticial usual en fibrosis pulmonar idiopática, son las bronquiectasias por tracción, en el que la infiltración es hacia el centro, con un gran trayecto de longitud. No es exclusiva de FPI, sino de todas las enfermedades fibrosantes del pulmón.⁴³

El patrón de panal de abeja, nos indica un pulmón fibrosado irreversiblemente. Están asociadas a muy mal pronóstico.

Engrosamiento septal interlobulillar liso

Por otra parte, el engrosamiento septal liso, generalmente lo vamos a ver en entidades como tumores linfangíticos, edema pulmonar, hemorragias, amiloidosis, fibrosis. Esto cuando lo identificamos, rara vez se piensa en enfermedad pulmonar intersticial. Cuando se genera este tipo de patrón, el engrosamiento va desde el centro a la periferia y existen lesiones centralizadas, que generan engrosamientos en las paredes bronquiales y aumento del diámetro de los vasos principalmente linfáticos adyacentes. Y las lesiones periféricas, permiten observar lobulillos secundarios a través del corte, y se observa el septum interlobulillar engrosado entre tres o más lobulillos. Se debe descartar la existencia de lesiones metastásicas.

Patrón en pavimentación:

Se presenta engrosamiento septal, más incremento de la densidad parenquimatosa pulmonar. La imagen es característica:

Estas lesiones pueden ser muy difusas o localizadas, al corte histológico se observa ocupación dentro de los alveolos, sin alteración parenquimatosa. Puede ser generado por agentes infecciosos como el pneumocistis Jiroveci, Ca bronquioalveolar mucinoso, proteinosis alveolar pulmonar, neumonía lipoidica, síndrome de hemorragia pulmonar.⁴³

Engrosamiento septal interlobulillar nodular Los nódulos pueden ser bien o mal definido. De acuerdo a la localización, pueden distribuirse al final de los trayectos bronquiales, impactación de moco y recibe el nombre de árbol en gemación (frecuente en pacientes con tuberculosis pulmonar). Puede tener una distribución alrededor del bronquiolo o central, como el centrolobulillar. Algunos, pueden tener una distribución al azar o linfangíticos. Los nódulos centrolobulillares respetan los septos interlobulillares, y se van a ubicar alrededor del trayecto broncovascular central del lobulillo pulmonar secundario.⁴³

PATRONES DIAGNOSTICOS TOMOGRAFICOS

A pesar de la diversidad de la etiología muchas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas tienen hallazgos radiológicos similares, haciendo necesaria la adecuada correlación clínica con los estudios paraclínicos de extensión⁴⁵ Por lo que a continuación se resumirán las características de algunas de las EPI más frecuentes, basándonos principalmente en sus patrones de imagen característicos.

1.- Neumonías intersticiales idiopáticas:

Son un grupo heterogéneo de patologías pulmonares que se caracterizan por la presencia de inflamación y fibrosis pulmonar. **En 2001 la ATS y la ERS, clasificaron en consenso a las NII en:**

2.- Neumonía intersticial usual/fibrosis pulmonar idiopática (NIU/FPI)

La Neumonía intersticial usual es la forma más frecuente de las NII, la cual tiene las mismas características histológicas que la fibrosis pulmonar idiopática, por lo que ambas tienden a ser sinónimos una de otra, clínicamente se presentan entre las 5ta y 7ma década de la vida, con un cuadro de disnea progresiva, tos seca y fatiga, con una mortalidad del 50% al cabo de 10 años de realizado el diagnóstico. **Los hallazgos radiológicos**



más frecuentes de la NIU incluyen la disminución global del volumen pulmonar, se observan opacidades pulmonares en patrones reticulares, de localización basal en la periferia, además de panalización. El típico patrón en “vidrio deslustrado” es un hallazgo infrecuente de esta entidad en la TCAR, haciendo mayor hincapié en el grado de fibrosis para estimar la fase evolutiva de la enfermedad⁴⁵.

3.- Neumonía intersticial no específica (NINE)

La NINE es una patología cuya etiología no ha sido precisada cuyo pronóstico clínico tiende a ser mejor que su contraparte NIU, a pesar de que el cuadro clínico es muy similar, desde el punto de vista histológico el patrón de NINE, puede encontrarse en patologías del tejido conectivo, como una respuesta adversa ante determinados fármacos, asociado a cuadros infecciosos pulmonares.

En la TCAR lo que caracteriza al patrón de NINE es el hallazgo de “vidrio deslustrado” a nivel de la periferia, en las zonas medias y basales de ambos pulmones, la panalización ocurre en un 1/3 de los pacientes aproximadamente, y esta es más notoria a medida que progresa la fibrosis, bronquiectasias y bronquiectasias de tracción, sin embargo, dichos hallazgos pueden llegar a desaparecer por completo tras el tratamiento con esteroides, de ahí su mejor pronóstico con respecto a la NIU⁴⁵.

4.- Neumonía intersticial aguda (NIA),

La NIA es una enfermedad intersticial caracterizada histológicamente por un daño alveolar difuso (DAD), con presencia de edema pulmonar y formación de membranas hialinas. Los hallazgos más frecuentes en la TCAR consisten en áreas multifocales de consolidación que tienden a la coalescencia y progresan a un patrón alveolar difuso. Al mantenerse estos hallazgos durante varios días a semanas, se evolucionará a patrón fibrótico con distorsión de la arquitectura del parénquima pulmonar, bronquiectasias de tracción y zonas de panalización⁴⁵.

5.- Neumonía intersticial linfocítica (NIL)

La NIL afecta mayormente a mujeres con una edad media de 50 años aproximadamente, que se caracteriza por una infiltración intersticial difusa por linfocitos policlonales, con síntomas como disnea, tos y dolor torácico, con hallazgos imagenológicos en TCAR dado por áreas multifocales de densidad en “vidrio deslustrado”, usualmente bilaterales y localización inferior, además de pequeños nódulos centrolobulillares de contornos mal definidos y quistes pulmonares de paredes finas⁴⁵.

6.- Neumonía organizada (NO)

Es una entidad patológica, usualmente idiopática o secundaria a una respuesta pulmonar ante diversos procesos como enfermedades de tejido conectivo, infecciones virales o bacterianas. Se caracteriza histológicamente por la proliferación de tejido de granulación en el interior de los bronquiolos, en los ductos alveolares y en los espacios alveolares adyacentes, mientras que el cuadro clínico es de evolución subaguda, con síntomas que asemejan a un cuadro gripal, como tos no productiva, disnea y fiebre. En la TCAR aparecen áreas multifocales de consolidación que tienden a la coalescencia y progresan hacia un patrón alveolar difuso, al igual que en la NIA, mientras más persistan estos hallazgos imagenológicos, se agregarán signos de fibrosis caracterizados por la distorsión de la arquitectura pulmonar, bronquiectasias de tracción y zonas de panalización⁴⁵.

ESTUDIOS CAPILAROSCOPIA EN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

Cabe señalar el estudio de Villa Saldarriaga, M. P et al., (2022). Un estudio observacional descriptivo en que se evaluó 28 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial tratados entre 2010 y 2019 sin diagnóstico previo de enfermedad autoinmune. En las capilaroscopias, 13 (46,4%) pacientes tenían un patrón capilaroscópico normal y 15 (53,6%) tenían anomalías capilaroscópicas de significado indeterminado. No hubo ninguno con patrón de esclerosis sistémica o similar. Concluyeron que no se obtuvieron hallazgos de laboratorio o capilaroscópicos que sugirieran enfermedad intersticial con características autoinmunes, posiblemente debido a la baja prevalencia de la enfermedad, su alta mortalidad e infradiagnóstico. Estos hallazgos refuerzan el concepto de la normalidad capilaroscópica en pacientes con EPI no autoinmunes y constituyen un llamado a la búsqueda activa de la EPI con características autoinmunes para fines pronósticos⁴⁶.

En contraste a este estudio, en el que se intentó dilucidar si el paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar tenía una enfermedad autoinmune, Jee, A. S., Parker, et al en Australia plantea un estudio prospectivo publicado en el año 2021, que se llevó a cabo en una clínica especializada en Enfermedad pulmonar intersticial desde el 18 de enero de 2016 al 24 de enero de 2018. Con la finalidad de describir las características cuantitativas y cualitativas del pliegue ungueal mediante dermatoscopia de teléfono inteligente en cohortes de pacientes bien definidas de enfermedad pulmonar intersticial, concomitante demostrar el potencial de la capilaroscopia en identificar o aumentar la sospecha diagnóstica de enfermedad de tejido conectivo. A diferencia del primer estudio mencionado, en esta investigación los pacientes seleccionados, ya presentaban diagnósticos definidos desde el



inicio tanto de enfermedad del tejido conectivo como de enfermedad pulmonar intersticial, por lo que evaluaron si existía alguna asociación entre características capilaroscópicas del pliegue ungueal y sus diagnósticos. De los 96 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 27 presentaba enfermedad de tejido conectivo y en 69 no la presentaba. Las características del pliegue ungueal registradas para cada imagen incluyeron:

1. Densidad capilar (número de bucles capilares en la fila de capilares más distal por milímetro)
2. Número total de microhemorragias (depósitos de hemosiderina en la cutícula, no relacionados con traumatismos)
3. Capilares gigantes (capilares de más de cuatro veces el tamaño normal de los capilares);
4. Áreas avasculares (áreas distintas >0,5 mm en la fila de capilares distales sin capilares visibles); y
5. Formas capilares anormales (agrandadas (<4 veces lo normal), tortuosas (ancho del capilar >2 veces el ancho del ápice sin agrandamiento de la rama capilar) o bucles capilares anulados/"tupidos".

El estudio encontró que ciertas características del pliegue ungueal, como la baja densidad capilar, mayor prevalencia de capilares gigantes, áreas avasculares y las microhemorragias, eran fuertes indicadores de enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad de tejido conectivo, en comparación con la enfermedad pulmonar en ausencia de conectivopatías; Dicho esto, en esta investigación se hace énfasis en que la capilaroscopia proporciona una información valiosa más allá de las evaluaciones clínicas tradicionales. Estos hallazgos mejoraron fuertemente la discriminación entre estas dos entidades clínicas, independientemente de la edad inicial, el sexo, el historial de tabaquismo, el % de capacidad vital forzada, la hipertensión pulmonar prevalente y el tratamiento. En vista de ello, el estudio plantea que, en pacientes sin manifestaciones clínicas de enfermedad de tejido conectivo, la baja densidad capilar y las microhemorragias fueran predictores independientes de enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de tejido conectivo, lo que indica la utilidad potencial de capilaroscopia del lecho ungueal para identificar conectivopatía oculta en poblaciones con diagnósticos de enfermedad pulmonar intersticial. Este estudio apoya la hipótesis de que la disfunción microvascular es un mecanismo patogénico clave en la fibrosis pulmonar⁴⁷.

Por su parte Smith, V et al (2022), desarrollaron un estudio cuyo objetivo es abordar limitación de la capilaroscopia mediante la realización de un metanálisis sobre la eficacia de la misma, en los subgrupos de enfermedades pulmonares intersticiales relacionadas con enfermedades del tejido conectivo (CTD-

ILD), neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Esta revisión sistemática reclutó ensayos clínicos observacionales transversales y de cohorte. Con muestra representativa. Se extrajeron investigaciones en MEDLINE, EMBASE y CENTRAL desde enero hasta diciembre de 2020 de acuerdo con las pautas de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA). Se incluyeron estudios que informan la prevalencia de anomalías del pliegue ungueal (NVC+) en cohortes CTD-ILD, IPAF y FPI. Fueron elegibles veintiún estudios. La prevalencia de NVC (+) fue mayor en enfermedades pulmonares intersticiales relacionadas con enfermedades del tejido conectivo; seguido de IPAF y FPI. El patrón de esclerodermia tardía fue el patrón ungueal más prevalente. La calidad de la evidencia fue baja para las cohortes CTD-ILD, IPAF y FPI, moderada para la cohorte con patrón de esclerodermia tardía. En sus conclusiones este estudio señala que la capilaroscopia del lecho ungueal puede aumentar la precisión diagnóstica de la EPI cuando se utiliza en un entorno multidisciplinario y parece tener mayor utilidad en enfermedades pulmonares intersticiales relacionadas con enfermedades del tejido conectivo, seguida de IPAF y FPI. Las investigaciones futuras permitirán una mayor comprensión del valor pronóstico del videocapilaroscopia del lecho ungueal en la EPI⁴⁸.

En relación a las enfermedades de tejido conectivo, la que ha sido ampliamente estudiada es la esclerosis sistémica, un trastorno autoinmune del tejido conectivo que causa una anomalía microvascular que conduce al fenómeno de Raynaud, tensión de la piel y cambios capilares en las uñas. El paciente puede tener afectación sistémica, entre ellas la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e hipertensión arterial pulmonar, el cual se asocian principalmente con mayor mortalidad. Partiendo de la premisa que el 90% de los pacientes que padecen esclerosis sistémica, desarrollan de enfermedad pulmonar intersticial, la capilaroscopia en la esclerosis sistémica resulta ser muy bien estudiada. Como lo señala Castellví, I., Simeón-Aznar, C. P et al., (2015). Quienes se propusieron a investigar si existía asociación entre diferentes hallazgos capilaroscópicos y pruebas de función pulmonar en la esclerosis sistémica (ES). La gravedad de la enfermedad se evaluó con tomografía de alta resolución. La videocapilaroscopia se comporta como un marcador morfológico de la esclerosis sistémica, relacionado con compromiso de órganos internos. Se empleó una guía de definición en capilaroscopia, parámetros cualitativos y cuantitativos. Referente a la metodología realizaron una revisión sistemática electrónica en PUBMED, MEDLINE, EMBASE, de acuerdo a las guías PRISMA identificaron los manuscritos más importantes de videocapilaroscopia en pacientes con EPI diagnosticada con tomografía axial



computarizada de alta resolución. Eliminaron artículos duplicados, hicieron búsqueda por título y por resumen. La búsqueda sistemática identificó 310 resultados de búsqueda únicos, de los cuales se conservaron 2 estudios transversales y 1 longitudinal. Con muestra mínimo de 5 pacientes. Se excluyeron los que no tenían acceso a texto completo. Al final eligieron dos estudios trasversales: uno de 48 pacientes, otro con 134 pacientes. La calidad de los estudios fue aceptable. El estudio de 48 pacientes se realizó enero 2015- dic 2016, estos pacientes estudiados tenían diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial con densidad capilar menor en los hallazgos capilaroscópicos. Por su parte, en el estudio de 134 pacientes, el 33% tenían EPI. La densidad capilar también se consideró como reducida. En concomitancia con capilares de morfología anormal: megacapilares y hemorragias. El patrón de esclerosis tardía, fue más prevalente⁴⁹.

En este mismo orden de idea, otro estudio en el que se incluyeron pacientes con esclerosis sistémicas es el realizado por Mallick, S, Rudra, et al. En el año 2022, Es un estudio transversal observacional, que se realizó en un hospital de atención terciaria en el este de la India durante un período de 2 años, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplían con los criterios de esclerosis sistémica según el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo (ACR-EULAR) después del consentimiento informado. Este estudio analizó a pacientes con esclerosis sistémica para ver si los cambios en la capilaroscopia ungueal estaban relacionados con la gravedad de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Encontraron una asociación significativa entre los cambios de capilaroscopia y la gravedad de la EPI, plantearon como patrón temprano de EPI en la capilaroscopia, pocos capilares agrandados/gigantes con una distribución capilar relativamente bien conservada, no se define pérdida de capilares. El patrón activo se describe como capilares gigantes frecuentes y hemorragias capilares, pérdida moderada de capilares, desorganización de la arquitectura capilar, capilares ramificados leves o ausentes. El patrón tardío incluye ausencia de capilares gigantes y hemorragias, pérdida grave de capilares con áreas avasculares extensas, desorganización de la matriz capilar normal y capilares ramificados o tupidos. Estos hallazgos estadísticamente significativos, sugieren que esta es una herramienta útil para detectar la EPI temprana en estos pacientes antes de que aparezcan los síntomas respiratorios, para evitar una mayor progresión⁵⁰.

En enfermedad pulmonar intersticial la mayor parte de los estudios e investigaciones se han enfocado en patología de tejido conectivo de base, por lo que es importante hacer mención del estudio realizado por Celińska-Löwenhoff, M., Pastuszcak, et al. En Polonia, el cual revisaron los registros

hospitalarios de 179 pacientes que habían asistido a los Departamentos de Alergia e Inmunología o Dermatología del Hospital Universitario de Cracovia (Polonia) entre 2015 y 2018 para identificar a aquellos diagnosticados con enfermedad mixta de tejido conectivo (MCTD), con la finalidad de analizar si ciertos hallazgos clínicos y de laboratorio, incluidos los resultados de un examen de capilaroscopia del pliegue ungueal, podían predecir la fibrosis pulmonar. Descubrieron que la presencia de capilares gigantes en la capilaroscopia del pliegue ungueal, se comportó como un factor independiente para enfermedad pulmonar intersticial ($R^2 = 0,82$, $p < 0,0000001$), especialmente en aquellos con una duración corta de la enfermedad (menor a 1 año). Estos hallazgos pueden representar una lesión endotelial temprana en pacientes asintomáticos con MCTD, lo que podría ayudar en la detección temprana y el inicio del tratamiento de la fibrosis pulmonar⁵¹.

Conclusión

El empleo de la capilaroscopia, en la enfermedad pulmonar intersticial como complicación de la esclerosis sistémica ha sido ampliamente estudiada. Sin embargo, la capilaroscopia como herramienta independiente en la valoración de microangiopatía en esta población de pacientes sin enfermedad autoinmune con enfermedad pulmonar intersticial, aún sigue en estudio. Por lo que **se necesitan más estudios para correlacionar patrones capilaroscópicos** con patrones tomográficos, con pruebas de función pulmonar, con marcadores adicionales inmunológicos, con saturación de oxígeno, con biomarcadores séricos de remodelación vascular asociados a la EPI (p. ej. factor de crecimiento endotelial vascular, endotelina-1, interleucina-8), con respuesta a tratamiento Antifibrotico: ejemplo Nintedanib. Con severidad de la enfermedad, con sobrevida e inclusive con mortalidad. Sin embargo, la baja prevalencia de la enfermedad aunado al tamaño de muestra pequeño, implica limitaciones para llevar a cabo cualquier investigación.



Referencias bibliográficas:

1. Ocampo-Garza, S. S., Villarreal-Alarcón, M. A., Villarreal-Treviño, A. V., & Ocampo-Candiani, J. (2019). Capilaroscopia: una herramienta diagnóstica valiosa. *Actas dermo-sifiliograficas*, 110(5), 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.10.018>
2. Ríos, C., Maldonado, G., (2016) Manual de capilaroscopia. 1ra Edición. CERER - Centro de Reumatología y Rehabilitación, Ecuador. https://www.researchgate.net/profile/Genessis-Maldonado-Velez/publication/319290007_Manual_de_Capilaroscopia/links/59a0cb6d458515fd1fde979a/Manual-de-Capilaroscopia.pdf
3. Martínez, F. (2010) Historia de la capilaroscopia. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2010;11(Supl 1):3- <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-pdf-X1577356610190799>
4. Ríos, C., Maldonado, G., (2016) Manual de capilaroscopia. 1ra Edición. CERER - Centro de Reumatología y Rehabilitación, Ecuador. https://www.researchgate.net/profile/Genessis-Maldonado-Velez/publication/319290007_Manual_de_Capilaroscopia/links/59a0cb6d458515fd1fde979a/Manual-de-Capilaroscopia.pdf
5. Miedany, Y., Ismail, S., Wadie, M., & Hassan, M. (2022). Nailfold capillaroscopy: tips and challenges. *Clinical Rheumatology*, 41(12), 3629–3640. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06354-1>
6. Smith, V., Ickinger, C., Hysa, E., Snow, M., Frech, T., Sulli, A., & Cutolo, M. (2023). Nailfold capillaroscopy. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 37(1), 101849. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101849>
7. Shore, A. C. (2000). Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50(6), 501–513. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00278.x>
8. Pérez, A. (s/f). Manejo del estereomicroscopio. Edu.co. Recuperado el 22 de febrero de 2024, de <https://dspace.tdea.edu.co/bitstream/handle/tdea/1472/Manejo%20del%20estereomicroscopio.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Palacios-Martínez, D., & Díaz-Alonso, R. A. (2017). Dermatoscopia para principiantes (i): características generales. *Semergen*, 43(3), 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.11.009>
10. Rodríguez-Cabral, R., & Montoya-Sosa, G. (s/f). El dermatoscopio: herramienta de diagnóstico. En McGrawHill Medical.
11. Berker, D. (2013). Nail anatomy. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 509–515. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.006>
12. Shore, A. C. (2000). Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50(6), 501–513. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00278.x>
13. Cutolo, M., Sulli, A., & Smith, V. (2013). How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 27(2), 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.03.001>
14. Demirbaş, A., Elmas, Ö. F., Ulutaş Demirbaş, G., Atasoy, M., Türsen, Ü., & Lotti, T. (2021). Potential utility of oral mucosal capillaroscopy as an indicator of microvascular damage in Behçet disease: A preliminary study. *Dermatology Practical & Conceptual*, e2021116. <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a116>
15. Scardina, G., Citarrella, R., & Messina, P. (2017). Diabetic microangiopathy of oral mucosa depends on disease duration and therapy. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23, 5613–5619. <https://doi.org/10.12659/msm.902612>
16. Thevissen, K., & Gyselaers, W. (2017). Capillaroscopy in pregnancy. *Expert Review of Medical Devices*, 14(12), 961–967. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1409113>
17. Cardone, M., Caro, G., Amorosi, B., Cristaudo, A., Morrone, A., Calvieri, S., Carlesimo, M., Fortuna, M. C., & Rossi, A. (2021). Capillaroscopy: a new application for



- the evaluation of vascular side-effects induced by chemotherapy. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 156(1). <https://doi.org/10.23736/s2784-8671.20.06401-9>
18. Bertolazzi, C., Gallegos-Nava, S., Villarreal-Treviño, A. V., Alfaro-Rodríguez, A., Clavijo-Cornejo, D., & Gutiérrez, M. (2019). The current role of capillaroscopy in vasculitides. *Clinical Rheumatology*, 38(9), 2299–2307. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4399-1>
 19. Arslan, N. G., & Pancar, G. S. (2021). Nailfold capillaroscopic changes of sleep apnea patients. *Microvascular Research*, 137(104177), 104177. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104177> <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026286221000479?via%3Dihub>
 20. Lim, M. W. S., Setjiadi, D., Dobbin, S. J. H., Lang, N. N., Delles, C., & Connelly, P. J. (2023). Nailfold videocapillaroscopy in the study of cardiovascular disease: a systematic review. *Blood Pressure Monitoring*, 28(1), 2–4. <https://doi.org/10.1097/mbp.0000000000000624>
 21. Suchkova, O. V., Gurfinkel, Y. I., & Sasonko, M. L. (2017). Microcirculatory parameters in compensated and decompensated type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii arkhiv*, 89(10), 28–35. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891028-35>
 22. Thevissen, K., & Gyselaers, W. (2017). Capillaroscopy in pregnancy. *Expert Review of Medical Devices*, 14(12), 961–967. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1409113>
 23. Haque, A., De formación especializada en reumatología, R., Hughes, y. M., & Consultor, R. (s/f). El fenómeno de Raynaud. Org.ar. Recuperado el 23 de febrero de 2024, de https://smiba.org.ar/cursos_medico_especialista/lecturas_2022/EI%20fen%C3%B3meno%20de%20Raynaud.pdf
 24. Facio-Lince García, A., Velásquez-Franco, C. J., Zapata-Castellanos, A. L., Rodríguez-Padilla, L. M., & Mesa-Navas, M. A. (2018). Características de la videocapillaroscopia del lecho ungular y de los anticuerpos antinucleares en una cohorte de pacientes con enfermedad autoinmune sistémica con fenómeno de Raynaud. *Revista Colombiana de Reumatología*, 25(3), 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.06.003>
 25. Van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R. P., Medsger, T. A., Jr, Carreira, P. E., Riemekasten, G., Clements, P. J., Denton, C. P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D. E., Gabrielli, A., Mayes, M. D., van Laar, J. M., ... Pope, J. E. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 65(11), 2737–2747. <https://doi.org/10.1002/art.38098>
 26. Vasile, M., Avouac, J., Sciarra, I., Stefanantoni, K., Iannace, N., Cravotto, E., Valesini, G., Allanore, Y., & Riccieri, V. (2018). From VEDOSS to established systemic sclerosis diagnosis according to ACR/EULAR 2013 classification criteria: a French-Italian capillaroscopic survey. *Clinical and experimental rheumatology*, 36 Suppl 113(4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183599/>
 27. García-González, M., Rodríguez-Lozano, B., Bustabad, S., & Ferraz-Amaro, I. (2017). Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clinical and experimental rheumatology*, 35(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770704/>
 28. Ingegnoli, F., Boracchi, P., Gualtierotti, R., Lubatti, C., Meani, L., Zahalkova, L., Zeni, S., & Fantini, F. (2008). Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination). *Arthritis and Rheumatism*, 58(7), 2174–2182. <https://doi.org/10.1002/art.23555>
 29. Bournia, V. K., Kottas, K., Panopoulos, S., Konstantonis, G., Iliopoulos, A., Tektonidou, M. G., Tzioufas, A. G., Sfikakis, P. P., & Vlachoyiannopoulos, P. G. (2020). Differential performance of nailfold video capillaroscopic parameters in the diagnosis and prognosis of systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 38 Suppl 125(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969216/>



30. Avouac, J., Fransen, J., Walker, U. A., Riccieri, V., Smith, V., Muller, C., Miniati, I., Tarner, I. H., Randone, S. B., Cutolo, M., Allanore, Y., Distler, O., Valentini, G., Czirjak, L., Müller-Ladner, U., Furst, D. E., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., & EUSTAR Group. (2011). Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(3), 476–481. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.136929>
31. Castellví, I., Simeón-Aznar, C. P., Sarmiento, M., Fortuna, A., Mayos, M., Geli, C., Diaz-Torné, C., Moya, P., De Llobet, J. M., & Casademont, J. (2015). Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 42(2), 222–227. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140276>
32. Cutolo, M., Ruaro, B., Pizzorni, C., Ravera, F., Smith, V., Zampogna, G., Paolino, S., Seriola, B., Cimmino, M., & Sulli, A. (2014). Longterm treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 41(5), 881–886. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131284>
33. Hofstee, H. M. A., Noordegraaf, A. V., Voskuyl, A. E., Dijkmans, B. A. C., Postmus, P. E., Smulders, Y. M., & Serné, E. H. (2009). Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(2), 191–195. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.087353>
34. V.K. Bournia¹, K. Kottas¹, S. Panopoulos¹, G. Konstantonis¹, A. Iliopoulos², M.G. Tektonidou¹, A.G. Tzioufas³, P.P. Sfikakis¹, P.G. Vlachoyiannopoulos³ (2019) Differential performance of nailfold video capillaroscopic parameters in the diagnosis and prognosis of systemic sclerosis. (S/f). Recuperado el 23 de febrero de 2024, de [http://file:///C:/Users/Alfredo/Downloads/articulo%20\(1\).pdf](http://file:///C:/Users/Alfredo/Downloads/articulo%20(1).pdf)
35. Smith, V., Vanhaecke, A., Herrick, A. L., Distler, O., Guerra, M. G., Denton, C. P., Deschepper, E., Foeldvari, I., Gutierrez, M., Hachulla, E., Ingegnoli, F., Kubo, S., Müller-Ladner, U., Riccieri, V., Sulli, A., van Laar, J. M., Vonk, M. C., Walker, U. A., & Cutolo, M. (2019). Fast track algorithm: How to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern”. *Autoimmunity Reviews*, 18(11), 102394. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102394>
36. Cutolo, M., Sulli, A., Pizzorni, C., & Accardo, S. (2000). Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The journal of rheumatology*, 27(1), 155–160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10648032/>
37. Ferri, A. P., Santamaría, N. A., & Salvadores, V. G. (s/f). ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO. Neumomadrid.org. Recuperado el 23 de febrero de 2024, de https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxii_5_enfermedad_pulmonar_asociada_tejido.pdf
38. Holtze, C., Flaherty, K., Kreuter, M., Luppi, F., Moua, T., Vancheri, C., & Scholand, M. B. (2018). Healthcare utilisation and costs in the diagnosis and treatment of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 27(150), 180078. <https://doi.org/10.1183/16000617.0078-2018>
39. Wijsenbeek, M., & Cottin, V. (2020). Spectrum of fibrotic lung diseases. *The New England Journal of Medicine*, 383(10), 958–968. <https://doi.org/10.1056/nejmra2005230>
40. Wells, A. U., & Denton, C. P. (2014). Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nature Reviews. Rheumatology*, 10(12), 728–739. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.149>
41. Cottin, V., Hirani, N. A., Hotchkin, D. L., Nambiar, A. M., Ogura, T., Otaola, M., Skowasch, D., Park, J. S., Poonyagariyagorn, H. K., Wuyts, W., & Wells, A. U. (2018). Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 27(150), 180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
42. Salinas, M., Florenzano, M., Wolff, V., Rodríguez, J. C., Valenzuela, H., Fernández, C., & Undurraga, Á. (2019). Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual. *Revista Medica de Chile*, 147(11), 1458–1467. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001101458>



43. Sverzellati, N. (2013). Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respiratory Research*, 14(Suppl 1), S3. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-s1-s3>
44. Hansell, D. M., Bankier, A. A., MacMahon, H., McLoud, T. C., Müller, N. L., & Remy, J. (2008). Fleischner society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 246(3), 697–722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
45. Giménez Palleiro, A., & Franquet, T. (2013). Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *Seminarios de la Fundacion Espanola de Reumatologia*, 14(4), 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2013.05.002>
46. Villa Saldarriaga, M. P., Barrera Marín, Y. A., Posada Caro, J., Gómez Mesa, J., Carrasco Vélez, F., Rodríguez Padilla, L. M., Campo Campo, F., Velásquez Franco, C. J., Mesa Navas, M. A., & Álvarez Barreneche, M. F. (2022). Caracterización de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial idiopática y hallazgos capilaroscópicos y de laboratorio en dos instituciones de salud en Medellín, Colombia: estudio descriptivo. *Revista Colombiana de Reumatologia*. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2022.07.002>
47. Jee, A. S., Parker, M. J. S., McGill, N., Bleasel, J. F., Webster, S., Troy, L. K., & Corte, T. J. (2021). Nailfold capillaroscopy by smartphone-dermatoscope for connective tissue disease diagnosis in interstitial lung disease: a prospective observational study. *ERJ Open Research*, 7(4), 00416–02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00416-2021>
48. Smith, V., Distler, O., Du Four, T., & Cutolo, M. (2022). Is there a role for nailfold videocapillaroscopy in interstitial lung disease? *Rheumatology (Oxford, England)*, 61(6), 2217–2220. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac102>
49. Castellví, I., Simeón-Aznar, C. P., Sarmiento, M., Fortuna, A., Mayos, M., Geli, C., Diaz-Torné, C., Moya, P., De Llobet, J. M., & Casademont, J. (2015). Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 42(2), 222–227. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140276>
50. Mallick, S., Rudra, O., Baisya, S., & Chatterjee, G. (2022). Nailfold capillaroscopic changes as a marker of interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study in a tertiary care hospital in Eastern India. *Indian Dermatology Online Journal*, 13(2), 216. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_393_21
51. Celińska-Löwenhoff, M., Pastuszczak, M., Pełka, K., Stec-Polak, M., Wojas-Pelc, A., & Musiał, J. (2020). Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease. *Archives of Medical Science: AMS*, 16(2), 297–301. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81129>



CASO CLÍNICO

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA COMO EXPRESION DE SJÖGREN

Jaiker Piñeiro¹, María Gabriela Cortés¹

¹HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DR. LUIS GOMEZ LOPEZ. SERVICIO DE NEUMONOLOGIA BQTO EDO. LARA

Introducción:

El síndrome de es una enfermedad sistémica autoinmunitaria que se caracteriza por queratoconjuntivitis seca, xerostomía y un amplio espectro de signos y síntomas que se traduce en una enfermedad muy heterogénea. La forma leve con afección de mucosas es la más frecuente, pero existen patrones más severos y activos, que se manifiestan por afección extraglandular, con peor pronóstico.

Reporte de Caso:

Paciente femenino 73 años quien acude por presentar Disnea insidiosa de rápida evolución, hasta llegar a

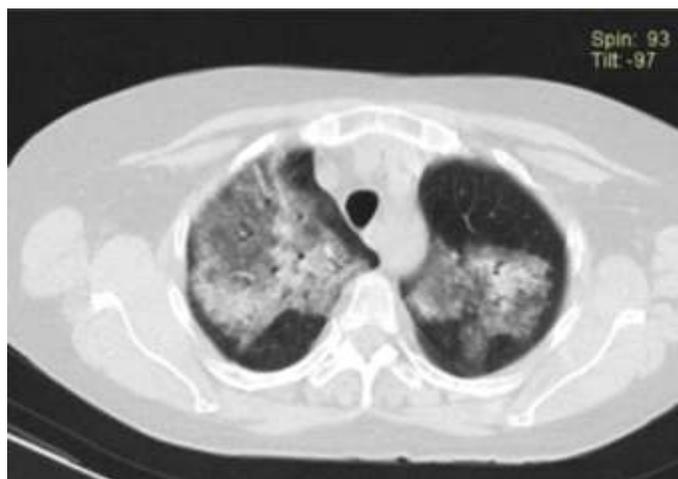


Fig. 1. TC tórax, corte axial, hiperdensidad heterogénea bilateral en segmentos mediales

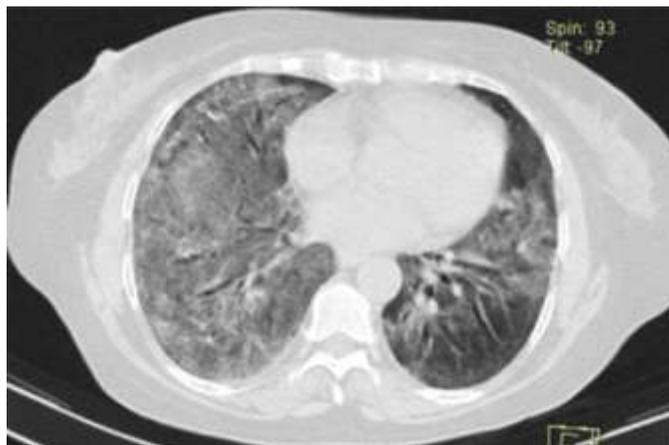


Fig. 2. TC tórax corte axial segmentos basales con hiperdensidad heterogénea bilateral con bronquiectasias a tracción y patrón de vidrio deslustrado en reposo. Al tercer día de evolución se asocia tos sin predominio horario con escasa expectoración hemoptoica en varias oportunidades por lo que es evaluado por facultativo en domicilio quien al evidenciar niveles de saturación de oxígeno en sangre periférica de 82%, indica dexametasona, oxígeno domiciliario y ácido tranexámico, sin observar mejoría. En vista de deterioro de estado general con empeoramiento de tos y disnea acude a consulta y se decide ingreso. Como antecedentes patológicos pertinentes Síndrome de Sjögren dado por SS-A Y SS-B positivos, ANA positivo en contexto de estudios por anemia hemolítica previa, al ingreso paciente en malas condiciones generales con signos vitales de ingreso PA: 145/75mmHg FC:

96 lpm' FR: 40 rpm SpO2: 78% con oxigenoterapia por mascarilla de reservorio, marcada palidez cutáneo-mucosa. tórax simétrico con tiraje y uso de musculatura accesoria ruidos respiratorios con crepitantes bilaterales universales, ruidos cardiacos rítmicos normo fonéticos con soplo grado I/IV, Laboratorio de ingreso: Hb 7,3gr-dl, hcto. 23 %, leucocitos 10800, segmentados 79%, plaquetas 330000, urea 59, creatinina 1,4 Dímero D negativo, pro calcitonina menor a 0,10, COOMBS directo positivo, proteína C 44,4, ANCA C Y ANCA P negativos, gasometría arterial pH: 7,43, pCO2: 28,9, HCO3:19,3 pO2: 56 se inicia rápidamente VMNI con sistema BIPAP. Con hallazgo en TC de tórax alta resolución de hiperdensidad heterogénea bilateral apico basal con áreas que permiten evidenciar patrón de vidrio esmerilado y bronquiectasias a tracción en segmentos basales que respetan área subpleural con evidencia de hemorragia alveolar. Se inicia terapia con metil prednisolona 60 mg endovenoso BID, para luego 60 mg od disminuyendo a 40 mg od, ciclofosfamida 50 mg vo od y cumplimiento de concentrados globulares, con notable mejoría desde el punto de vista clínico, paraclínico y en sus controles gasométricos



CASO CLÍNICO

SCHWANOMA PLEURAL

Karline González, Hensy Sardi, Josue Reyes, Julio Solarte, Juan Laretta, Jairo Torres*

*HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARACAIBO
cirugiadetoraxhum@gmail.com

Resumen

Los schwannomas son tumores benignos de la vaina de los nervios periféricos que se encuentran típicamente en el cuello, las superficies flexoras de las extremidades, el mediastino, las raíces espinales posteriores, u otras zonas del cuerpo. Los schwannomas pleurales son un tipo rara de neoplasia que surgen de las vainas de fibras nerviosas autónomas en la pleura y rara vez se originan en la cavidad torácica. Materiales y método: Se realizó un estudio del tipo descriptivo en el (SAHUM) sobre un caso raro de Schwannoma a nivel torácico. Resultados: Paciente Femenino de 47 años, quien consulta por presentar hace 10 meses en su control anual hallazgo casual de lesiones nodulares en radiografía de tórax en el hemitorax izquierdo a nivel pleural, sin sintomatología presente; se realiza estudios de imágenes radiografía de tórax donde se evidencia lesiones radiopacas a nivel de la pleura parietal izquierdo, Tac tórax simple imagen hiperdensa de forma redondeada con base ancha en pleura parietal, se realiza videotoroscopia subxifoidea evidenciando múltiples lesiones pendulares irregulares, diferentes tamaño, coloración rosada, base ancha, poco móvil y característica pétreo en toda diafragma, respetando pulmón, se toma biopsia con resultado SCHWANNOMAS PLEURALES. Conclusiones. Los Schwannomas pleurales son un tipo de tumores de la vaina de los nervios periféricos, son neoplasias benignas que rara vez se encuentran en la cavidad torácica y poco frecuente en la pleura pulmonar, aunque debido al aumento de la colección de nervios en esta región, se ha evidenciado como hallazgos

coincidentes en las imágenes radiológicas. Se necesitan estudios anatomopatológicos para confirmar el diagnóstico. El objetivo es crear conciencia sobre la necesidad de imágenes y tinciones histopatológicas en casos clínicos atípicos de Schwannoma pleural.

Palabras Claves: Schwannoma Pleural, Video Toroscopia, Lesiones pendulares Introducción.

Los Schwannomas son tumores benignos de la vaina de los nervios periféricos que se encuentran típicamente en el cuello, las superficies flexoras de las extremidades, el mediastino, las raíces espinales posteriores, el ángulo pontocerebeloso y el retroperitoneo. Los Schwannomas pleurales es un tipo raro de neoplasia que surge de las vainas de fibras nerviosas autónomas en la pleura y rara vez se originan en la cavidad torácica. Estos Schwannomas tienden a ser neoplasias asintomáticas, benignas y de crecimiento lento. Esta lesión pleural ocurre comúnmente en hombres. En este caso particular, se destaca la presentación de múltiples schwannomas pleurales asintomáticos en una mujer adulta que fue atendida en nuestro hospital.

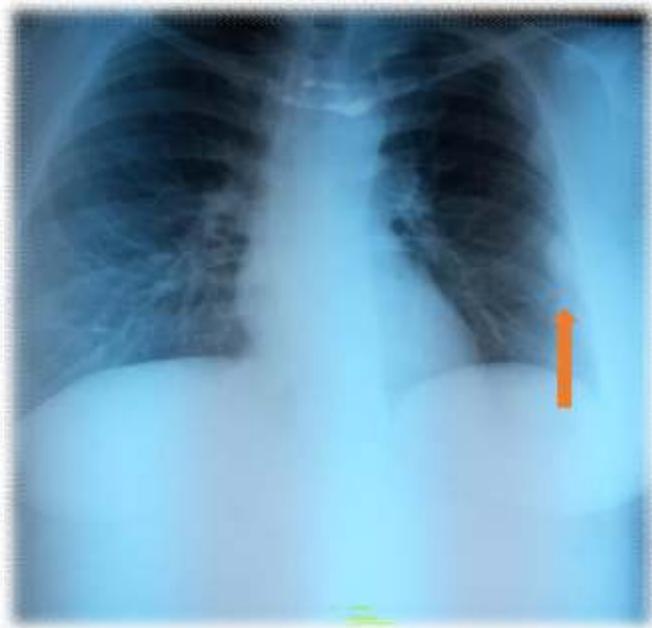
Materiales y Métodos:

Estudio Descriptivo de un caso de SCHWANNOMAS PLEURALES, atendido en el Hospital Universitario de Maracaibo, en una paciente femenina de 47 años.

Resultados

Paciente Femenino de 47 años, quien consulta por presentar hace 10 meses en su control anual, hallazgo casual de





lesiones nodulares en el estudio de imagen radiografía de tórax, en el hemitorax izquierdo a nivel pleural, sin sintomatología. Presenta antecedentes de "Adenosis Esclerosante", con enfermedad Fibroquística de bajo grado, fibromatosis mamaria izquierda. A la exploración física, se evidenció tórax simétrico, normoexpansible, murmullo vesicular audible en hemicampo izquierdo. Se realizan estudios de imágenes como la radiografía de tórax PA, donde se evidencia lesiones radiopacas a nivel de la pleura parietal izquierdo adyacente a las 3ª, 4ª y 7ª. Costilla (figura 1) Figura 1. RX de tórax AP

A nivel de la TAC de Tórax, se evidencia imágenes hiperdensas de forma redondeada, con base ancha en pleura parietal, localizadas en hemitórax izquierdo, como se muestra en la figura 2.

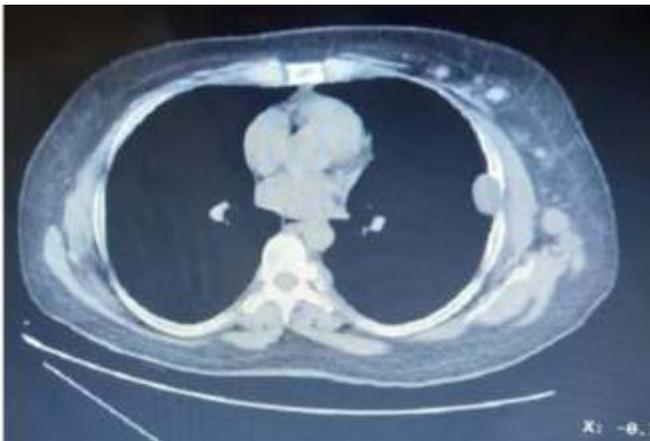


Figura 2. Tac de tórax simple en el corte axial

Se realiza videotoracoscopia subxifoidea diagnóstica, donde se evidencian múltiples lesiones pleurales irregulares, de diferentes tamaños, de coloración rosada, con base ancha, poco móviles y de características pétreas en toda la extensión pleura parietal y diafragma, respetando pulmón (figura 5 y 6)

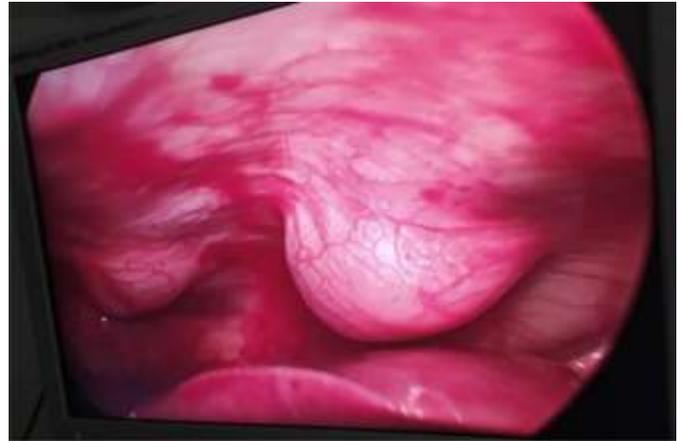
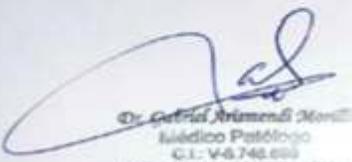


Figura 5 y 6 Imagen a través de videotoracoscopia subxifoidea, donde se evidencia lesiones redondeadas sin cambio de coloración, de base ancha, hacia la pleura parietal izquierda



En la biopsia pleural reporta SCHWANNOMAS PLEURALES, así como lo muestra la figura 7

INFORME DE BIOPSIA DR. GABRIEL ARISMENDI MORILLO, ANATOMÍA PATOLÓGICA	
Apellidos: _____	Biopsia N°: <u>713-23</u>
Nombres: _____	Fecha de Entrada: <u>05/09/2023</u>
Edad: <u>47 AÑOS.</u>	Fecha de Salida: <u>14/09/2023</u>
Género: <u>FEMENINO.</u>	Médico Remitente: <u>ANDREA ANGULO.</u>
Naturaleza y Origen del Material: <u>NODULOS PLEURALES IZQUIERDOS.</u>	
Fecha de Biopsia: <u>08/09/2023.</u>	
Diagnóstico Clínico: <u>NODULOS PLEURALES IZQUIERDOS.</u>	
No. Historia: <u>SIN INFORMACION.</u>	
DIAGNÓSTICO: SCHWANNOMA.	
Comentario: Los schwannomas pleurales son inusuales. Se han reportados casos en la literatura médica. (Varied foci of primary benign schwannoma of the thorax: a case series. Monaldi Archives for Chest Disease 2021; volume 91:1575. Pleural schwannoma suspected as metastasis of breast cancer. Am J Case Rep, 2020; 21: e921548. Schwannoma pleural que simula metástasis pleural de un carcinoma de recto. Archivos de Bronconeumología 2019;55:110-111)	
 Dr. Gabriel Arismendi Morillo Médico Patólogo C.I. V-6.748.892 E.P.P. 52308-COMERZ 10114	

Conclusiones:

Los schwannomas pleurales son una clasificación de tumores de la vaina de los nervios periféricos. Son neoplasias benignas que rara vez se encuentran en la cavidad torácica y poco frecuente en la pleura pulmonar, aunque debido al aumento de la colección de nervios en esta región, se ha evidenciado como hallazgos incidentales en las imágenes radiológicas. La presentación de la mayoría de los Schwannomas pleurales son asintomáticas, lo que dificulta la identificación de esta enfermedad únicamente a través de los síntomas, su comportamiento y crecimiento es un simulador de enfermedad metastásica de mama, colon o recto, por su localización en la pleura parietal. El diagnóstico se complementa con imágenes de rayos X, la Tomografía computarizada y los estudios anatomopatológicos, para de esta forma confirmar el diagnóstico. El objetivo es crear conciencia sobre la existencia de esta variante de la enfermedad y la necesidad de implementar un protocolo de imágenes y tinciones histopatológicas para lograr el acertado diagnóstico de estos casos clínicos atípicos de Schwannomas pleurales.

Referencias Bibliográficas

- Aruj P, Lescano M, Rausch A, Mouesca V. (2014) Schwannoma intratorácico Medicina (B. Aires) vol.74 no.3
- El Khatib N, Nehme A, Nasser S y col: (2018) Schwannoma intramesenterioque imita una masa aislada en mejilla, informe de un caso y revisión de literatura, Int J Surg; 46:24-27
- López F, García L, Enríquez L, Torres H y col (2019) Schwannoma pleural que simula metástasis pleural de un carcinoma de recto [Archivos de bronconeumología, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR y la Asociación Latinoamericana de Tórax \(ALAT\)](#), ISSN 0300-2896, [Vol. 55, Nº. 2, 2019](#), págs. 110-111
- Muacevic A, Adler R (2023), Pleural Schwannoma Presenting As Musculoskeletal Type Pain: A Case Report Alexander Muacevic and John R Adler 2023 Apr; 15(4): e37771. Published online doi: [10.7759/cureus.37771](#)
- Woosung Lim y col (2020), Schwannoma pleural sospechoso de metástasis en cáncer de mama PubMed 21:e921548



CASO CLÍNICO

CASO INUSUAL DE METÁSTASIS CAVITADA DE PULMÓN POR CARCINOMA EPIDERMOIDE PRIMARIO DE CUELLO UTERINO Y TUBERCULOSIS PLEURAL

Yoinner Mora Ardila*

Médico internista, residente de neumonología hospital Dr. Luis Gómez López
Barquisimeto estado Lara, Venezuela
Yoinnermora92@gmail.com

Paciente femenina de 29 años de edad procedente de Santa Inés municipio Urdaneta, estado Lara-Venezuela, quien acude por presentar enfermedad actual cuatro meses previo a su ingreso caracterizado por tos seca sin predominio horario y disnea progresiva alcanzando un patrón MMRC 2, por lo que es evaluada en facultativo médico de su localidad donde es tratada con esteroides sistémicos (Dexametasona) sin mejoría del cuadro clínico; manteniendo la clínica durante un mes; posteriormente tornándose la tos húmeda con expectoración blanquecina escasa, asociando a la clínica dolor en punta de costado en hemitorax izquierdo esporádico por lo que se es evaluada por médico de la localidad quien indica analgesia con meloxicam, asociando tiocolchicosido y antibioticoterapia por diez días, sin presentar mejoría, alcanzando un patrón de disnea MMRC3 por lo que se indica estudios de imagen (radiografía de tórax) y en vista a los hallazgos es referida a nuestro centro de salud.

Presenta el antecedente de carcinoma epidermoide de cuello uterino diagnosticado en el mes de diciembre del año 2021 el cual se trató con quimioterapia (no específica) y radioterapia. Refiriendo resolución sin controles posteriores. A los 19 años de edad se le realiza excresis de quiste mamario benigno. Niega otros antecedentes e intervenciones quirúrgicas. Refiere como antecedentes familiares padre vivo aparentemente sano; madre viva con diabetes tipo 2 y seis hermanos de los cuales una hermana fue diagnosticada con cáncer de cuello uterino. Refiere menarquia a los 13 años; sexarquia a los 15 años, refiere cuatro parejas sexuales; cuatro gestas; tres partos y un aborto.

Niega habito tabáquico y otros de relevancia. Niega drogas ilícitas. Ocupación oficios del hogar. Graffar IV, niega mascotas. Niega contacto con personas que cursaran con infecciones

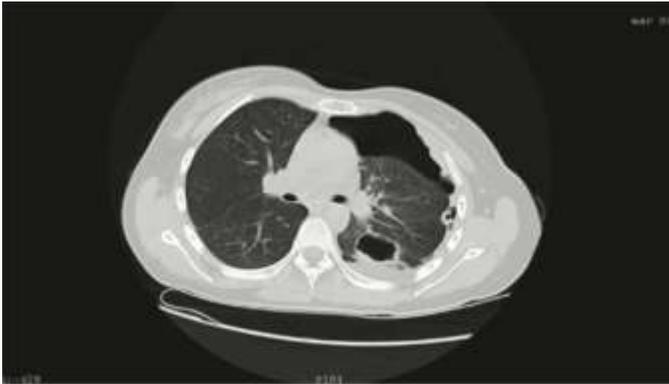
respiratorias como tuberculosis o SARS COV2.



Manifiesta pérdida de peso de 3-4 kg aproximadamente durante cuatro meses no asociado a hipoingesta, relacionándose al inicio de la enfermedad actual. Niega otros síntomas previos a la enfermedad actual descrita

Al evaluarse se constata presión arterial 110/80 mmhg; frecuencia cardiaca 100 lpm; frecuencia respiratoria 21 rpm; saturación de oxígeno en 94% con fio2 21%. En estable condiciones generales piel y faneras: sin lesiones cabeza: normocéfalo ojos: globos oculares simétricos, pupilas isocóricas reactivas a la luz oídos: pabellón auricular normoimplantado nariz: pirámide nasal centrada, fosas nasales permeables, sin secreciones boca: mucosa oral seca





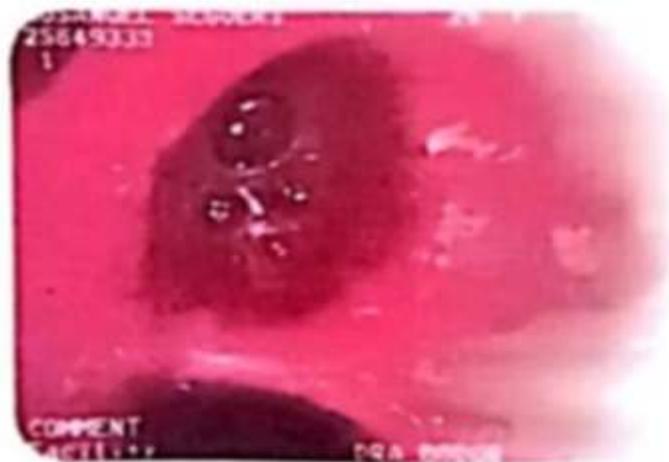
lengua central sin lesiones cuello: central, simétrico sin ingurgitación yugular ni adenopatías palpables. Tórax: asimétrico a predominio de hemitorax izquierdo hipoexpansible, hipoelástico con leve tiraje intercostal. Murmullo vesicular presente en hemitorax derecho sin agregados y abolidos en 2/3 superiores de hemitorax izquierdo con crepitantes en base izquierda a la palpación se constata disminución del frémito en y a la palpación timpanismo en 2/3 superiores de hemitorax izquierdo. Ruidos cardíacos, rítmicos, normofonéticos sin soplo no se ausculta r3 ni r4 abdomen ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, no doloroso a la palpación sin megalias. Bazo no palpable puntos ureterales negativos. Genitales externos: normoconfigurados extremidades: simétricas sin edema. Neurológico: vigil atenta orientada en tiempo espacio y persona. Resto del neurológico sin alteración. Los laboratorios de ingreso reportan leucocitos: 13.100mm³; segmentados: 83%; linfocitos: 18%; hemoglobina: 10.6 g/dl; hematocrito: 33.8%; plaquetas: 475.000mm³; procalcitonina: 0.51ng/ml; serología para HIV: no reactiva. Se realiza baciloscopia (Ziehl Neelsen) y XPERT de esputo ambas negativas para M. Tuberculosis. Con una radiografía de tórax en proyección PA donde se evidencia un aumento del diámetro del campo pulmonar izquierdo con una radiolucidez hasta tercio medio de campo pulmonar izquierdo con una radiopacidad heterogénea en parte de la base; constatando borramiento de los senos contofrenico y diafragmático con nivel hidroaereo; hallazgos subjetivo de hidroneumotorax; por lo que se realiza toracostomía con tubo de tórax 20 fr y se conecta a pleur evac, para realizar posterior control radiológico y estudios de líquido pleural. En radiografía de control se constata radiopacidad homogénea en base izquierda logrando observar una lesión de forma ovalada de borde fino radiopaco subjetivo de cavitación por lo que se solicita tomografía simple de tórax donde se evidencia en el corte sagital de la ventana pulmonar una lesión de bordes bien definidos con un grosor de 4.5mm en la zona de mayor diámetro sin constatar nivel hidroaereo en su interior. En los estudio de líquido pleural reporta en citoquímico leucocitos: 4.900mm³; mononucleares: 70%;

proteínas 4.8 g/dl; glucosa: 41mg/dl; LDH: 1.605 U/L con ADA de líquido pleural en 141 U/L y citológico de líquido pleural que reporta inflamación crónica sin hallazgos de malignidad.

Se realiza videobroncoscopia el cual reporta en bronquio principal izquierdo oclusión del 100% del mismo por engrosamiento de la mucosa se toma muestra para biopsia y se realiza lavado bronquial para realizar ziehl neelsen y XPERT los cuales ambos salieron negativo para M. tuberculosis. Se realiza toracoscopia evidenciado: edema en pared torácica; pleura parietal engrosada; abundante fibrina; colección purulenta tabicada y tejido de aspecto cerebroide, friable en toda la superficie pulmonar. Se toma muestra de tejido de fibrina y pleura el cual se le realiza XPERT arrojando positivo para M. tuberculosis; por lo que se concreta diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar (pleural) he inicia primer régimen de tratamiento anti TB. Días después se obtienen los resultados de la biopsia de pleura y tejido bronquial que reporta carcinoma epidermoide metastasico moderadamente diferenciado. Se solicita inmunohistoquímico el cual describe carcinoma epidermoide metastasico moderadamente diferenciado de células grandes queratinizantes el estudio inmunohistoquímico demuestra la naturaleza epitelial escamosa. La inmunopositividad de las células neoplásicas para la proteína p16 indica asociación del tumor con infección por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico. Considerando el antecedente de carcinoma epidermoide de cuello uterino el cual no se mantuvo un seguimiento, se concluye que este haya sido el primario generando una lesión metastasica cavitada complicada con hidroneumotorax, descartando ante estudios previos que dicha lesión sea de otra etiología.



La presencia de lesiones cavitadas en el cáncer de pulmón primario suele ser común sin embargo las metástasis pulmonares rara vez logran cavitarse, con una incidencia reportada del 4% siendo el carcinoma de células escamosas el



tipo más común que genera metástasis cavitadas, representando dos tercios de los casos (4) (5). La cavitación puede dar su origen a necrosis del tumor o de un mecanismo de válvula de retención que se desarrolla por medio de la infiltración del tumor en la estructura bronquial (5). Por lo general, las cavitaciones por metástasis en su mayoría suelen ser de bordes irregulares y paredes gruesas > 15mm siendo inusual metástasis cavitada de bordes delgados y aquellos casos reportados han sido en sarcomas y adenocarcinomas, ya que esas características son frecuentes en infecciones por hongos, trastornos inmunológicos y otras etiologías (6); siendo la más frecuente en nuestro país aquellas provocadas por el mycobacterium tuberculosis, por este motivo se estudió a profundidad nuestra paciente con el fin de descartar o confirmar que esta fuera la causa de la cavitación pero no se llegó a aislar en pulmón. Las metástasis cavitadas fueron descritas por primera vez por Bristowe en 1871, reportando una cavitación en una metástasis pulmonar de un carcinoma de faringe, diagnosticada en la necropsia (2). Estas metástasis cavitadas suelen darse de lesiones primarias localizadas en orden de frecuencia por cáncer colorrectal, pancreático y de pulmón, siendo menos frecuente la metástasis por cáncer de cuello uterino (3). En el caso de nuestra paciente cursaba con un hidroneumotorax que aunque podría ser una complicación de la tuberculosis pleural, que suelen darse con mayor frecuencia, también existen reportes de neumotórax como complicación de metástasis cavitada de pulmón (1). Con respecto a las metástasis cavitadas de pulmón por carcinoma de cuello uterino se han informado cuatro casos siendo el último publicado en el año 2013 en una serie antigua de 25 casos y luego se han publicado unos pocos informes de casos.

1. Grant LA, Babar J, Griffin N. Cysts, cavities, and honeycombing in multisystem disorders: differential

- diagnosis and findings on thin-section CT. Clin Radiol. 2009 Apr;64(4):439-48. PubMed | Google Scholar
2. Chaudhuri Sr. Metástasis pulmonares cavitarias. Tórax. Mayo de 1970. PubMed | Google Académico
3. Dodd GD, Boyle JJ. Excavar metástasis pulmonares. Am J Roentgenol Radio Ther Nucl Med. Febrero de 1961;85:277-93. PubMed | Google Académico
4. Soundouss Raissouni1, Rais Ghizlane1, Houda Mouzount1, Kharmoum Saoussane1. Unusual case of cavitary lung metastasis from squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Published: 27/01/2013. Pan African medical journal. PubMed/ Google Académico
5. Luis López Calderón, M^a Luisa Domingo Montañana, Santiago Isarria Vidal, Ronny Rodelo Haad. Manifestaciones radiológicas atípicas de las metástasis torácicas: lo infrecuente de lo frecuente. 2018. Sociedad española de radiología médica. Google académico
6. Abi Khalil S, Gourdiér AL, Aoun N, Nedelcu C et al. Cystic and cavitary lesions of the lung: imaging characteristics and differential diagnosis. J Radiol. 2010 Apr. PubMed | Google Scholar



Pulmón

REVISTA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE NEUMONOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX (SOVETORAX) SECCIONES Y CONDICIONES DE PUBLICACIÓN

1. Editorial
2. Artículos Originales
3. Normas, pautas y procedimientos de SOVETORAX
4. Artículos especiales
5. Presentación de Casos Clínicos
6. Cartas y comunicaciones al Editor
7. Noticias de la sociedad

¿Cómo publicar en PULMON?

La recepción de artículos de la revista se hará en la dirección de la Revista, se enviarán a la página web de Sovetorax (www.sovetorax.com.ve), a un miembro del Comité Editorial o directamente al editor de la revista a su e mail (fartet@yahoo.com). Todos los artículos serán revisados por uno o más miembros del Comité Editorial de la revista. De ser aceptado será propiedad de la SOVETORAX y en tal sentido su reproducción total o parcial deberá ser autorizada por esta Sociedad. En los artículos enviados, en especial en los "artículos originales" los autores deberán aceptar la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Medicas (www.icmje.org) y por consiguiente deben respetar las normas de bioética, y en lo referente a la investigación en seres humanos las declaraciones internacionales como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial, disponible en www.wma.net/e/policy. En estos artículos originales, en especial, y en general en todo artículo, se sugiere declarar la existencia o ausencia de conflictos de intereses.

1. Editoriales. El editor y/o el Director solicitará los editoriales que estime pertinente en relación a los objetivos de la revista y de SOVETORAX. Tendrán una extensión máxima de 1200 palabras y de 15 referencias, con instrucciones específicas para el editor sugeridas por el editor.
2. Artículos originales. Serán recibidos todos los manuscritos correspondientes a la prevención,

3. promoción de la salud, diagnóstico, tratamiento, pronóstico, epidemiología y rehabilitación en las enfermedades respiratorias, siguiendo los principios de preparación del manuscrito que adelante se especifican. (ver instrucciones del manuscrito)
3. Las guías, normas, pautas y procedimientos. Son guías de trabajo que un grupo de expertos de las Sociedades científicas convocados por SOVETORAX de manera periódica elaboran con el objeto que sean reglas generales para el diagnóstico y tratamiento de las principales afecciones de las vías respiratorias. Ellos serán publicados por esta Revista como un aporte para su divulgación. En ellas se hará mención de los aportes sin restricciones que los patrocinantes hayan hecho, siguiendo los lineamientos de los principios de bioética.
4. Artículos especiales. Serán contribuciones que por invitación hará el Director o el Editor sobre la historia de la neumonología, de la fisiología, la cirugía de tórax en especial en Venezuela o semblanzas de personajes relevantes vinculados a la especialidad en Venezuela ya fallecidos. También tendrán cabida discursos o documentos memorables o de especial significación de miembros de SOVETORAX y sus antecedentes.
5. Presentación de Casos Clínicos. Se sugiere casos clínicos con una presentación gráfica representativa de tres fotos máximo (identificadas como Panel A, B y C), en tal sentido un resumen breve del caso clínico de no más de 200 palabras. Las fotos o gráficas preferiblemente en blanco y negro, si son a color y desea que salgan en ese formato se consultaría antes con la empresa editorial. Se presentaría a página completa. Los datos del autor, dirección del sitio de trabajo y el email. Las imágenes deben enviarse en formato Word (.doc), Power Point (.ppt) o documento portable (.pdf),



- preferiblemente en los dos primeros.
6. Cartas y Comunicaciones al Editor. Se trata de cartas a propósito de artículos de la revista u opiniones acerca de ella, con una extensión límite de 800 palabras incluyendo las referencias (máximo hasta cinco). El Comité Editorial se reserva el derecho de invitar al autor del artículo referido en alguna carta a contestar en la misma revista.
 7. Noticias de la Sociedad. Sera una sección del Comité editorial, de la Junta Directiva de SOVETORAX y de las directivas de los capítulos para informar sobre actividades científicas y sociales. Se sugiere cada noticia con una foto y de nomas de 200 palabras.

INSTRUCCIONES PARA LA ELABORACION DEL MANUSCRITO (Artículos originales).

1. Se seguirá las pautas internacionales d publicación de artículos originales con una extensión no mayor de 5000 palabras (incluyendo tablas, y referencias). De tratarse de un ensayo clínico experimental debe tener el aval de un Comité de Bioética de la institución donde se realizó.
2. La estructura del manuscrito debe tener en su página frontal: El título (en castellano y en inglés), los autores (hasta seis, con primer nombre e inicial del segundo y primera apellido, y de usarse segundo apellido separado por un guion), sitio dirección del autor principal (en la parte inferior de la pagina y correo donde pueden enviarse cartas, preferiblemente email). Resumen en castellano e inglés en no más de 250 palabras, siguiendo el formato IMRAD, (<http://www.dlsi.ua.es/~mlf/ceptc/notas.html>), luego las palabras claves (3 a 5 las cuales deben seleccionarse preferiblemente del Medical Subject Headings (MeSH) (disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh), luego en este orden: el texto, las referencias bibliográficas, pie de figuras, figuras numeradas y tablas numeradas. Las unidades deben estar en medidas internacionales.
3. En la introducción debe estar claro las motivaciones propósitos y objetivos del estudio, de la manera más concisa y precisa posible. La segunda parte de debe titularse; Pacientes y Métodos (o Métodos), donde se describe los pacientes, sus características, la manera en que se seleccionaron, las características

del estudio: puntos finales primarios y secundarios, si es al azar la forma en que se hizo la escogencia al azar de los grupos de estudio, si es ciego o de etiqueta abierta (open label) si el caso lo amerita, el tiempo de seguimientos, los instrumentos de medición usados, sus marcas entre paréntesis, los programas usados para el análisis estadísticos. Luego los resultados siendo lo más objetivo posible. Luego la discusión y conclusiones donde se confrontan los resultados con las hipótesis y los resultados de trabajos similares. Luego los agradecimientos si se consideran pertinentes, y por últimos las referencias bibliográficas siguiendo los lineamientos de Vancouver (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

4. Ejemplos de referencias:

Artículo de revista: Ejemplo- He FJ, Macgregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. J Hum Hypertens 2008;23:363-384

Referencia de internet: Ejemplo- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2008. Nutrient intakes from food: mean amounts consumed per individual, one day, 2005–2006. (Accessed January 15, 2010, at http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12355000/pdf/0506/usual_nutrient_intake_vitD_ca_phos_mg_2005-06.pdf.)

De un libro: Ejemplo- Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, eds. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: Institute of Medicine, 2006. Se sugiere seguir las sugerencias de sistemas de publicaciones como http://www.fisterra.com/recursos_web/mbe/vancouver.asp# Artículos de Revistas. Ante cualquier duda o requerimiento de asesoría puede dirigirse al Editor o al Comité Editorial quien canalizara ante un grupo de expertos las respuestas de mayor factibilidad.



ÍNDICE ACUMULADO

Año 1. Nº 1. enero-junio 2010

DISPOSICIONES SOBRE LA BIOÉTICA

Lorenzo Fernández Fau.

III REUNIÓN DE CONSENSO. GUÍA DE ACTUALIZACIÓN DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. María Montes de Oca (Coordinadora General) DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PATOGENIA DE LA EPOC. Carlos Tálamo (Coordinador) Saúl Aquino, Tamar García, Cleizer Altamiranda, Oscar Mora.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

Dolores Moreno (Coordinador) José Ignacio Delgado, Eduardo Loeb, Gur Levy, Mario Pérez Mirabal. TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE.

Marisol Lugli (Coordinador) María Montes de Oca, Reina Méndez, Santiago Guzmán, Judith Lezema. EXACERBACIONES DE LA EPOC.

Zenia Fuentes (Coordinador) José Silva, Federico Arteta, Lérica Padrón.

ABSCESO PRIMARIO DE PULMÓN.

Viviana González Coronel.

JURIZ EGUI.

Leopoldo Córdova Romero.

Año 1. Nº 2. julio-diciembre 2010

EFFECTIVIDAD Y DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA EN PLEURODESIS CERRADA COMBINANDO TALCO E IODOPOVIDONA EN EL DERRAME PLEURAL MALIGNO. Julio Solart, Dimas Morales, Jairo Torres, Mario Borín, Braulio Ríos, José Morales, Fernando Guzmán, Juan Laurretta, Paúl Ríos, Rafael Ezcátegui, Mario Suárez.

EL LUGAR DEL TRANSPLANTE PULMONAR EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.

Antonio Román.

MEMORIAS XXIV CONGRESO DE SOVETORAX. HOMENAJE PÓSTUMO AL DR. GUILLERMO ISTÚRIZ. Programa y Conferencistas invitados.

Año 2. Nº 3. enero-junio 2011

FUNCIÓN PULMONAR APLICADA. Agustín Acuña.

EN PACIENTES VIH - HAY UNA COMPARTIMENTALIZACIÓN DE LOS LINFOCITOS Y REGULADORES A NIVEL PULMONAR ASOCIADO A SU ESTADO INFECCIOSO.

Joanna Santeliz, Yelitza Vega, Fanny Ochoa, Maryalejan-Dra Mendosa, Ivy Contreras, Lérica Borges y José Cova. PECTUS EXCAVATUM. TRATAMIENTO CON TÉCNICA DE MIOPLASTIA RETROESTERNAL DEL PECTORAL MAYOR. MODIFICACIÓN DE LA TÉCNICA DE RAVITCH. ESTUDIO PRELIMINAR.

Braulio J. Ríos H.

MANEJO DE SECRECIONES BRONQUIALES: CIUDADANOS PREY POST QUIRÚRGICOS.

María E. García-Mujica, Gerardo Ferrer.

METÁSTASIS PULMONAR DE ADENOCARCINOIDE GÁSTRICO Y LINFANGIOSIS CARCINOMATOSA CON CURSO CLÍNICO AGRESIVO. Yant Pedro Contreras Puertas, Mario Rafael Pérez Mirabal, Máryori García, Carmen Fuenmayor y Amaury Gerardo

Año 2. Nº 4. julio-diciembre 2011

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y CATATARISMO CARDÍACO DERECHO. ¿ES POSIBLE EN VENEZUELA?

Santiago Guzmán

EPOC y aeroalergenos: ¿El EPOC es una enfermedad alérgica?

Benito Rodríguez

MANEJO VENTILATORIO EN LA EPOC REAGUDIZADA José Lorenzo Martínez Pino

REACTIVIDAD A AEROALERGENOS EN PACIENTES CON EPOC EN CARACAS-VENEZUELA.

Jenny V. Garmendia P., Dolores C. Moreno, Carlos Tálamo y Juan De Sanctis.

COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES ESPIROMÉTRICAS EN PACIENTES HIPOTIROIDEOS.

Carlos Silva, Mariana Faría, José Ignacio Delgado, Hedy Luz Araujo.

CATETERISMO CARDÍACO DERECHO Y LA PRUEBA DE VASOACTIVIDAD CON ILOPROST EN HIPERTENSIÓN PULMONAR (CCR= ASCARDIO enero 2007 - abril 2011)



Looner Torrealba, Leonardo Saavedra, Eleazar García, William Torres, José Martínez, Federico Arteta.

EFICACIA DE VÁLVULA ARTERIAL UNIDIRECCIONAL PARA EL TRATAMIENTO DEL NEMOTORAX ESPONTÁNEO. Acosta Dickson, José Olivares, Valentín Machado. CARCINOMA DE PULMÓN:

DIAGNÓSTICO Y PATOLOGÍA MOLECULAR.

Ernestina Pichelbauer-Oquero.

EMBOLISMO PULMONAR SUBMASIVO.

Yeinmy Morán, Ludwig Rivero.

HOMENAJE AL DR. BARTOLOMÉ RÓMULO CELLI. BARTOLOMÉ RÓMULO CELLI Y EL FARO. Gur Levy M.

DISCURSO DE APERTURA DEL XXV CONGRESO VENEZOLANO DE NEUMONOLOGÍA Y CIRUGÍA DEL TORAX. "DR. BARTOLOMÉ R. CELLI"

Hernán Acosta Rodríguez

Año 3. Nº 5. enero-junio 2012

SOCIEDAD VENEZOLANA DE NEUMONOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA: 75 AÑOS DE HISTORIA.

Arteta, Federico y Giménez Lizarzado Carlos. PATRONES DE DOPPLER TISULAR DE LA PARED DEL APÉNDICE AURICULAR IZQUIERDO.

Ramón Aguilar Vásquez

HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES.

Marco Antonio Zepeda.

Año 3. Nº 6. julio-diciembre 2012

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ASMA POTENCIALMENTE FATAL EN LOS PACIENTES DEL SERVICIO DE NEUMONOLOGÍA DEL HOSPITAL J. M. DE LOS RÍOS. Enero 2004 -Mayo 2011.

Díaz, Saúl Roberto. Ángel Durán, Cindy, Meléndez Núñez, María Eugenia.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS ASTENOSIS DE LA VÍA AÉREA.

Fernando Guzmán Toro.

RESÚMENES DE TRABAJOS LOBRES DEL CONGRESO 75 ANIVERSARIO DE SOVETORAX (Caracas 21 al 24 de julio 2012).

MANIFESTACIONES PULMONARES DE LA RIKETTSIOSIS.

NOTICIAS SOVETORAX.

Año 4. Nº 7. enero-junio 2013

ARTÍCULOS ORIGINALES

EL GENOTIPO -174G/C EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN IL6 PUEDE SER UN FACTOR PROTECTOR CONTRA EL DESARROLLO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Zhenia M. Fuentes, Mercedes Fernández, Lisseloth Garrido, Ángel R. Villasmil, Violeta Ogando.

TENDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPUL-

MONAR EN VENEZUELA Y EL DISTRITO CAPITAL (2000-2009)

Zhenia Fuentes, Andrea Maldonado, Mercedes España, Zaida Torres, Alexis Guilarte.

RELACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL Y EL ÍNDICE BODE EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Anghinie Sánchez; Federico Arteta

POLIMORFISMO -308G/A DEL GEN TNF- Y SUCEPTIBILIDAD A LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES VENEZOLANOS:

Estudio preliminar

Zhenia M. Fuentes, Angel R. Villasmil, Violeta Ogando, Lisseloth Garrido, Mercedes Fernandez

EFICACIA DE CURSOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS Vs TRATAMIENTO ESTANDAR EN EL MANEJO DE LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Saúl F. Carrillo-Amaya; Mario R. Pérez-Mirabal

Índice Acumulado

ARTÍCULO ESPECIAL

PROYECTO DE CREACIÓN DEL SERVICIO DE NEUMONOLOGÍA INFANTIL. HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL "DR. JOSÉ MARÍA VARGAS"

Ana Navas

CASO CLÍNICO

BRONQUIECTASIAS Y SITUS INVERSO EN DOS HERMANOS DE DISTINTO SEXO

Año 4. Nº 8. julio-diciembre 2013

ARTÍCULOS ORIGINALES

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES PARA ASMA EN NIÑOS. Andrade, Herimar. Caldera, Gabriela. Calles, Garwin. Chirinos, Maynell. Cortez, María G.

DAÑO PULMONAR INDUCIDO POR ASPIRACIÓN DE ÁCIDO: CAMBIOS VASCULARES TEMPRANOS

Caraballo J, Gutiérrez J, Castro I, Trejo H, Pezzulo A, Cano C,



Moreno D, Sánchez de León R.
DIAGNÓSTICO DE MICOSIS PULMOÍNICAS Y RADIOLÓGICAS EN
PACIENTES VIH/SIDA

Pérez, Mario. Ochoa, Fanny. Pérez, Celina.

Mendoza, Maryalejandra. Fuenmayor, Carmen.

CASO CLÍNICO

MEDIASTINITIS AGUDA. COMPLICACIÓN POSTOPERATORIA
POR DEHISCENCIA DE DUTURA ESOFÁGICA Álvarez, Iván. Z
úñiga, Ricardo

**RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS EN EL XX-VII
CONGRESO DE SOVETORAX.** Margarita. Julio 2013

Año 5. Nº 9. enero-junio 2014

CARTA A "THE LANCET"

José Silva Figueroa. Jaime Torres

ARTÍCULOS ORIGINALES

LA CLÍNICA EXPERIMENTAL DE ASMA DE LA ISLA DE COCHE
Miguel E. Palenque V.

EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA EN BARQUISIMETO: SU RELACIÓN
CON FACTORES ASMÓGENOS, FÍSICOS Y SOCIALES (1988-1989)

Heberto Fonseca. Marco Tulio Mendoza, Marinely Oviedo
EFECTOS DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO EN UN MODELO DE TRO-

MEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

Adriana Dager, Victoria Medina-Carbonel, Luis Vargas, Dolores
Moreno

CASOS CLÍNICOS

COMPROMISO DEL PARENQUIMA PULMONAR EN EL
HIPOTIROIDISMO. FORMA INUSUAL DE PRESENTACIÓN. A
PROPÓSITO DE UN CASO.

Carlos Silva Paredes; Leoncio Hiestroza; Adolfo Urrutia;
Leopoldo Márquez; Valmore Bermúdez HERIDA PUNZO
PENETRANTE EN CUELLO.

Mairim Bodor

Año 5. Nº 10. julio-diciembre 2014

ARTÍCULOS ORIGINALES

LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN EN LA EPOC: ¿CÓMO IDENTIFI
CARLA EN LA CONSULTA RESPIRATORIA? Maryalejandra



SOVETORAX

QUIÉNES SOMOS

La Sociedad Venezolana de Neumonología y Cirugía Torácica (SOVETORAX), es una Sociedad científica, sin fines de lucro, que tiene como objetivo estimular el desarrollo de conocimiento científico en las áreas relacionadas con la neumonología y la cirugía de tórax, y contribuir con ello a mejorar la calidad de vida del paciente respiratorio.

WHO WE ARE

The Venezuelan Society of Pulmonary and Thoracic Surgery (SOVETORAX), is a non-profit Scientific Society, whose main objective is to encourage and promote the development of scientific knowledge in areas related to pulmonary and thoracic surgery, thereby contributing to improve the quality of life of patients with respiratory diseases.



SOCIEDAD VENEZOLANA DE
NEUMONOLGÍA Y CIRUGÍA
TORÁCICA SOVETORAX
1937



@sovetorax



@tipssovetorax



pulmonsovetorax2010@gmail.com